



**FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

## **TRABAJO FIN DE GRADO**

# **Formulaciones vaginales para la prevención del SIDA**

Autor: Fernández Mora, Paula

Tutor: M<sup>a</sup> Dolores Veiga Ochoa

Convocatoria: Junio 2018

# ÍNDICE

1. RESUMEN.....	3
2. INTRODUCCIÓN.....	3-7
2.1 Enfermedades de Transmisión Sexual. ETS.....	3-4
2.2 Virus de la Inmunodeficiencia Humana. VIH.....	4-7
2.3 Anatomía vaginal.....	7
3. OBJETIVOS.....	8
4. METODOLOGÍA.....	8
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	8-16
6. CONCLUSIÓN.....	16
7. BIBLIOGRAFÍA.....	17-19

## **RESUMEN**

A día de hoy, el SIDA se sigue considerando una pandemia; de la cual, aproximadamente el 50% de los casi 34 millones de infectados con VIH-1 son mujeres. Este hecho resalta la necesidad urgente de métodos de prevención controlados por mujeres con el objetivo de que sean ellas las que tengan capacidad de reducir o eliminar eficazmente el riesgo de infección por transmisión sexual.

Ante esta evidente necesidad, la industria farmacéutica lleva años desarrollando estudios clínicos de formulaciones capaces de prevenir la infección por transmisión sexual del VIH. Son estas formulaciones farmacéuticas desarrolladas a lo largo de los últimos años las que trata de recoger este trabajo a través de una búsqueda bibliográfica.

Los más destacados son los microbicidas tópicos (tensioactivos no específicos o detergentes, agentes tamponadores de ácidos, polímeros aniónicos macromoleculares y fármacos específicos del VIH que inhiben la entrada viral y la transcripción inversa), aplicados en la vagina o recto antes del coito. Tienen mecanismos de acción diversos y la mayoría se encuentra en desarrollo preclínico o están siendo evaluados en ensayos clínicos por su seguridad y eficacia.

Las formas farmacéuticas para la administración vaginal es muy variada, destacando la comodidad de aplicación de la formulación en gel; aunque también se están desarrollando films, anillos e incluso comprimidos vaginales.

## **INTRODUCCIÓN**

### **2.1 Enfermedades de Transmisión Sexual. ETS**

Las enfermedades de transmisión sexual son un conjunto heterogéneo de infecciones que se transmiten por contacto sexual (gonorrea, clamidia, VIH, herpes genital, VPH, hepatitis B...). Las causas más frecuentes incluyen los siguientes patógenos: bacterias, protozoos, virus, artrópodos y hongos.

Algunas se transmiten por líquidos corporales (semen, secreciones vaginales, sangre) y otras simplemente por el contacto de piel a piel de la zona infectada.

Este tipo de enfermedades afecta tanto a hombres como mujeres, aunque las consecuencias suelen ser de mayor gravedad en mujeres. Este riesgo aumenta si la mujer está embarazada dado que la enfermedad puede transmitirse al feto y afectarle gravemente.

Por ello, el uso de barreras como método preventivo es esencial para reducir el contagio del microorganismo y aparición de nuevos casos; aunque no elimina completamente el riesgo.

Los antibióticos permiten tratar las ETS causadas por bacterias, parásitos u hongos. Sin embargo, si es un virus el que origina la enfermedad, esta carece de cura aunque existen medicamentos que permiten la desaparición de síntomas y control de la enfermedad. Es en este último grupo en el que incluimos la enfermedad del VIH.

La incidencia real de este tipo de enfermedades en la población en general se desconoce a pesar de que algunas de ellas son de declaración obligatoria (Hepatitis B, Hepatitis C, sífilis e infección gonocócica). En los últimos 10 años, esta incidencia ha ido disminuyendo; probablemente por la concienciación de la población del uso de medidas preventivas desde la aparición del SIDA.

Toda persona en la que se detecte una ETS es considerado posible portador de otras ETS; por lo que debe someterse a varias pruebas diagnósticas para descartarlas (serologías) y además realizarse un seguimiento para detectar posibles seroconversiones (1,2).

Existen evidencias de la estrecha relación entre las ETS y el SIDA dado que el VIH altera el curso normal de estas enfermedades de transmisión sexual. Del mismo modo, las ETS favorecen el contagio por VIH; en concreto a través de las úlceras genitales (3).

## 2.2 Virus de la Inmunodeficiencia Humana. VIH

El VIH es un virus envuelto de distribución universal aunque con poca prevalencia (más elevada en África subsahariana) y cuyo único reservorio es el ser humano. Está constituido genéticamente por dos cadenas idénticas de RNA capaces de sintetizar DNA gracias a la presencia de la transcriptasa reversa (DNA polimerasa RNA dependiente). Se transmite por diversas vías: sexual, parenteral y vertical.

Una vez que el virus entra en contacto con el cuerpo humano, el VIH prolifera manera continua y rápidamente se disemina especialmente en las estructuras linfoides, mucosa intestinal y ganglios linfáticos. Además, tiene la capacidad de integrarse como DNA proviral en una pequeña cantidad de células entre las que destacan los linfocitos CD4+.

La infección por VIH consta de tres fases con sus relativas características:

- 1) Fase precoz o aguda. Dura varias semanas y el nivel de viremia es muy alto, aunque disminuye como consecuencia de la acción citotóxica del sistema inmune del organismo hasta un nivel denominado set-point. El set-point varía según las características del huésped y permite determinar un pronóstico.
- 2) Fase intermedia o crónica. Dura varios años y tiene lugar la replicación viral activa. El nivel de viremia es intermedio y relativamente estable durante breves periodos de tiempo, pero va aumentando.
- 3) Fase final o de crisis. La viremia alcanza valores muy elevados, al contrario que la cantidad total de linfocitos CD4+ (< 200 linfocitos/mL). Además, aparecen complicaciones como las infecciones oportunistas o alteraciones neoplásicas como linfomas (4).

El diagnóstico del SIDA es complicado dada la ausencia de síntomas, por lo que se realiza mediante serología; es decir, identificar anticuerpos frente al VIH o incluso el antígeno p24 del VIH en una muestra de sangre extraída del paciente con la finalidad de confirmar o desmentir el contagio del mismo. Para ello se utilizan los ensayos serológicos de cribado mediante el método del inmunoensayo (ELISA, CLIA...) así como métodos de detección rápida, que consisten en depositar gotas de sangre de la yema del dedo sobre una tira reactiva obteniendo un resultado en veinte minutos.

En ambos casos, si el resultado es positivo, debe corroborarse mediante un ensayo de confirmación como Westren Blot (WB) o el inmunoensayo en línea (LIA). Estos tienen una especificidad superior. Sin embargo, presentan varios inconvenientes como el derivado de su lectura subjetiva, que puede generar dudas en la interpretación de los resultados (por ello la OMS recomienda su uso en zonas con recursos limitados). Además, durante el periodo ventana (de 3 a 4 semanas tras la infección), las pruebas diagnósticas dan negativo ya que los anticuerpos no se han generado aún (5).

### Tratamiento

Destaca el uso de fármacos antirretrovirales basados en la denominada triterapia o tratamiento antirretroviral de alta eficacia (HAATR). Su descubrimiento cambió la historia natural de la infección pero es incapaz de erradicarla; además, debe mantenerse de por vida para evitar una reactivación de la carga viral. Incluye dos o tres inhibidores de la transcriptasa inversa o dos fármacos de esta familia combinados con un inhibidor de la proteasa.

Estos tratamientos han conseguido cronificar la enfermedad (reduciendo la carga viral o

aumentando la defensa natural del organismo) permitiendo que los pacientes lleven una vida normal; por lo que el principal objetivo de la medicina en cuanto a SIDA es erradicar el virus. Sin embargo, aunque la investigación ha logrado avanzar grandes pasos en el desarrollo de fármacos para el tratamiento del SIDA, aún queda mucho por hacer (solo en España, se notificaron en el año 2016 casi 10 nuevos casos al día). Por ello, el objetivo de la OMS es conseguir que los 37 millones de personas infectadas por el VIH reciban una cobertura sanitaria universal.

Existen grupos poblacionales que requieren especial atención porque corren un mayor riesgo de infección (hombres que tienen relaciones homosexuales, consumidores de drogas inyectables, trabajadores sexuales...).

- **Antirretrovirales**

El tratamiento antirretroviral (TAR) está recomendado a todas las personas seropositivas e incluye en su fase inicial, como se ha citado anteriormente, dos o tres fármacos de por lo menos dos clases diferentes. Su objetivo es alargar y mejorar la calidad de vida de las personas infectadas así como reducir el riesgo de transmisión.

Existen varias clases de antirretrovirales:

- Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos (ITIN). Fármacos que bloquean la enzima transcriptasa inversa. Abacavir, didanosina, lamivudina...
- Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos (ITINN). Fármacos que se unen y alteran la transcriptasa inversa, esencial para reproducirse. Efavirenz, etravirina, rilpivirina...
- Inhibidor de la proteasa (IP). Fármacos que bloquean la enzima proteasa del VIH, esencial para su reproducción. Fosamprenavir, ritonavir...
- Inhibidores de la fusión. Fármacos que impiden la penetración del VIH en los linfocitos CD4. Enfuvirtida.
- Antagonistas CCR5. Fármacos que bloquean los correceptores de CCR5 de la superficie de los linfocitos CD4 que usa el VIH para penetrar en ellos. Maraviroc.
- Inhibidores de la integrasa. Fármacos que bloquean la integrasa del VIH. Cobicistat.

Todos ellos desarrollan en varias ocasiones efectos adversos graves o muy molestos para el paciente, lo que dificulta la adherencia al tratamiento. Junto a este hecho y puesto que no curan la enfermedad, es esencial la concienciación de la población de los métodos preventivos como son el uso de preservativos o microbicidas (6).

### 2.3 Anatomía de la vagina

Puesto que el tema principal de este trabajo son las formas farmacéuticas de administración vaginal para prevenir el SIDA, es fundamental conocer su estructura y composición con el fin de garantizar una correcta administración y así tratar de evitar una posible infección por VIH.

La vagina está compuesta por tres capas que le dotan de una estructura poco compacta que facilita la entrada del virus:

- Mucosa: epitelio escamoso estratificado no queratinizado, carente de glándulas y con repliegues transversos que se conocen como arrugas. Es sensible a las hormonas y reacciona a la estimulación por los estrógenos con proliferación y maduración. La mucosa está colonizada por flora bacteriana mixta en la que predominan los lactobacilos. Además, presenta en condiciones normales unos niveles de pH de 3,5 a 4,5, que se verán incrementados hasta la basicidad durante las relaciones sexuales por el semen. Este es un factor fundamental a tener en cuenta para el diseño de estas formulaciones.
- Muscular: tejido conectivo y músculo liso. Se estructura en capas circulares y longitudinales.
- Adventicia: constituida por la aponeurosis endopelvica.

También es importante mencionar el útero, órgano fibromuscular que consta de dos partes: un segmento bajo (cuello uterino) y un segmento alto llamado cuerpo.

El transporte de sustancias a través del epitelio vaginal se realiza por difusión, que depende de las características fisicoquímicas de la sustancia así como de las propiedades de las barreras celulares, permitiendo que estas alcancen la red de capilares.

La velocidad con que se produce este fenómeno depende del coeficiente de reparto ( $\log P$ ), la solubilidad (punto de fusión), la polaridad (grupos funcionales), el grado de ionización y peso molecular, factores que deberán tenerse en cuenta a la hora de diseñar una formulación de liberación vaginal.

De todos estos factores, el que quizás tenga la mayor influencia en el transporte de fármacos es la capacidad del fármaco para dividirse en los tejidos del huésped ( $\log P$ ) (7).

## **OBJETIVOS**

El principal objetivo de este trabajo es identificar, estudiar y explicar los métodos preventivos femeninos frente a la infección por VIH. De esta forma, se permite conocer las diversas opciones que las mujeres tienen y no depender únicamente de los métodos preventivos masculinos o de su voluntad.

Además, trata de evaluar el nivel de avance en este campo de investigación dada la existencia de un objetivo de carácter mundial en el que está implicado la OMS: alcanzar la erradicación de esta pandemia que tantas vidas sacrifica diariamente.

## **METODOLOGÍA**

La elaboración de este trabajo se ha basado en información recogida de bases de datos tales como “Scholar Google”, artículos científicos de investigación de “Pubmed”, libros científicos, la Guía Terapéutica Antimicrobiana del año 2015 así como webs institucionales como la de la Agencia Española de Ginecología y Obstetricia.

## **RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

Habitualmente, la administración de fármacos por vía vaginal se reducía al tratamiento de infecciones locales (antimicrobianos, antivirales, antifúngicos) así como inductores del parto. Sin embargo, dadas sus características anatómo-fisiológicas, despierta un gran interés como vía de administración sistemática de otros tratamientos.

La zona vaginal presenta abundantes pliegues y vascularización, lo que le dota de una amplia superficie de absorción y permeabilidad. Además, evita el efecto de primer paso hepático así como problemas gastrointestinales asociados a administraciones de ciertos fármacos e incrementa la adherencia al tratamiento. Otra ventaja a tener en cuenta es la autoinserción y extracción de la forma farmacéutica.

Sin embargo, también presenta desventajas dados los mecanismos de eliminación presentes en dicho tejido, que supone una retención deficiente del fármaco, irritación local... (8).

Por otro lado, las formas farmacéuticas de administración vaginal (óvulos, comprimidos, geles,

cremas...) se asocian habitualmente a problemas destacando su corto periodo de adhesión en el lugar de aplicación dada la baja retención del epitelio. Esto deriva en deficientes dosificaciones así como molestias en pacientes por pequeñas fugas de la formulación farmacéutica.

Dada esta situación, la industria farmacéutica invierte en diseño y desarrollo de formulaciones que incrementen su tiempo de residencia en el tejido vaginal evitando las mencionadas complicaciones. Entre estas destacan las formulaciones mucoadhesivas, que contienen polímeros bioadhesivos que se adhieren a la mucosa incrementando el tiempo de residencia en el lugar de acción así como los periodos de dosificación, que resultan más cómodos para el paciente. Todo ello se traduce en una mejora en la eficacia de los tratamientos (9).

Los microbicidas se encuentran en proceso de investigación para la prevención de ITS (infecciones de transmisión sexual) tales como el VIH, *Herpes simplex virus type 2*, *Trichomonas vaginalis*, *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, o el del papiloma humano (*Human papillomavirus, HPV*); aunque ninguno ha sido aún aprobado efectivamente para dicho objetivo. Según la definición de la OMS, estos son aplicados de forma intravaginal o intrarrectal y pueden ser formulados como geles, cremas, láminas flexibles o supositorios; teniendo o no acción anticonceptiva.

El concepto antimicrobica puede ampliarse más si incluye también otros sistemas como anillos vaginales, comprimidos u otros dispositivos intrauterinos o probióticos que hayan sido modificados genéticamente para expresar moléculas que inhiban ITS (10).

- **Geles vaginales**

Las formulaciones en gel presentan facilidad de aplicación, difunden rápidamente en tejido y causan poca o ninguna molestia al paciente, por lo que se trata de una formulación deseable en administración vaginal. Sin embargo, se suelen conservar mal y el control de la velocidad de liberación del fármaco genera ciertas dificultades. Todo ello ha llevado al desarrollo de numerosos estudios para mejorar estas propiedades, especialmente la velocidad de liberación, para modularla a partir de la matriz de gel.

Los espermicidas clínicos comercializados, que muestran cierta actividad contra los patógenos de transmisión sexual in vitro, se han evaluado como microbicidas tópicos. Uno de los primeros ejemplos es el hidrogel con Nonoxynol-9 (N-9) al 5% (surfactante que inactiva el virus al reducir la

tensión superficial del patógeno antes de que éste entre en contacto con la mucosa vaginal). Tras diversos ensayos clínicos, se demostró su acción espermicida pero se descartó su carácter preventivo frente al VIH. Además, agravaba la incidencia de irritación de la mucosa que conllevaba en muchas ocasiones a lesiones y úlceras genitales (factores de riesgo para adquirir ETS) (11,12).

El B07 es un inhibidor de entrada de VIH-1 basado en un antagonista de CCR5 de molécula pequeña que se está desarrollando como un microbicida anti-VIH para prevenir la transmisión sexual del VIH. Al estudiar su carácter espermicida, se descubre que inhibe la motilidad y los patrones de movimiento de los espermatozoides de una manera dependiente de la concentración y del tiempo. Tanto en gel B07 como en grupos de gel N-9 no se observó ni un solo sitio de implantación o embrión, lo que indica que B07 podría bloquear eficazmente el potencial de los espermatozoides para alcanzar y/o fecundar ovocitos (carácter espermicida).

El perfil de seguridad de B07 se evaluó mediante el uso de una prueba optimizada de irritación vaginal, obteniendo resultados patológicos incluidos dentro del rango clínicamente aceptable (<8), al igual que los del N-9. Por otro lado, la proporción de células inflamatorias y células CD45 + en los lavados cervicovaginales del grupo de gel B07 no mostró cambios significativos en comparación con los del grupo de control. Por lo tanto, se puede concluir que los resultados confirmaron que B07 exhibió efectos espermicidas y anticonceptivos significativos, lo que le dota de potencial para el desarrollo como un espermicida microbicida para la prevención de la transmisión sexual del VIH (13).

Posteriormente, varios estudios in vitro han sugerido que C31G (SAVVY®), surfactante que presenta un amplio espectro antimicrobiano), tiene un efecto potente sobre el VIH envuelto al romper la membrana externa y además difunde más rápido que el anterior. Sin embargo, debido a que su mecanismo de acción es similar al gel con N-9, puede explicar el hecho de que tampoco demostrase eficacia en la prevención frente al VIH a pesar de que en estudios preclínicos, SAVVY mostró una toxicidad mínima al 0,001% de concentración, medida por el ensayo de proliferación celular, y sin toxicidad para las células de mamífero al 0,0003%, según lo determinado por el ensayo MTT (14).

El gel Carraguard fue estudiado por demostrarse su eficacia y seguridad a largo plazo en la prevención del VIH en mujeres. Se trata de un compuesto desarrollado por Population Council cuyo principal componente es el carragenano (E407), aditivo natural que se encuentra en la estructura de algas marinas rojas de la familia de las Rodoficeas y se emplea en la industria farmacéutica con la

finalidad de gelificar, espesar o conservar.

Los resultados del estudio en el que se comparó la eficacia del uso del gel Carraguard frente un placebo fueron decisivos para descartar el empleo de dicho gel como método preventivo del VIH, a pesar de que no se recogieron datos que hicieran dudar de su seguridad. Esto se debe a que la diferencia del número de casos de mujeres contagiadas tras haber usado el gel Carraguard, no diferían tanto de las que usaron el placebo (134 casos de VIH positivo en mujeres usuarias del gel frente a 151 casos de VIH positivo en mujeres que se administraron placebo previo a mantener las relaciones sexuales) (15,16).

El PC-815 (carragenano/MIV-150/zinc) es un microbicida que presenta en su composición carragenano, en este caso combinado con el inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósida (NNRTI) MIV-150, que impide la proliferación de células infectadas por VIH. Se realizó un estudio para comparar *in vitro* la eficacia de acción preventiva del PC-815 frente la del gel Carraguard con el objetivo de encontrar una combinación de microbicidas cuya acción frente VIH-1 y VIH-2 sea más eficaz que el Carraguard por sí solo.

Los resultados del estudio demostraron que el semen no influía en la actividad antiviral de ninguno; sin embargo, la concentración media que bloquea el 50% de la infección (EC50) para PC-815 fue aproximadamente 10 veces más potente que la de Carraguard. Por tanto, la formulación PC-815 es probable que sea más eficaz que el gel Carraguard (17).

Durante los años 2005 y 2007 se evaluó la acción preventiva frente al VIH de los geles polianiónicos 0,5% Pro 2000 y BufferGel. Este último, fue diseñado para evitar las infecciones cervicovaginales que pueden ser transmitidas tras la eyaculación al mantener ácido el ph del líquido vaginal a pesar de la basicidad del semen; por otro lado, el gel Pro 2000 es un polímero de naftaleno sulfonato cuya repercusión en en ph vaginal es mínima pero bloquea la entrada del VIH en las células huésped CD4+.

A pesar de que el estudio mostró una reducción del 30% en la incidencia de infecciones por VIH, esta no es estadísticamente representativa, por lo que no se puede concluir la verdadera eficacia preventiva de estos geles en la transmisión sexual del SIDA (18, 19).

Otro compuesto polianiónico propuesto como microbicida para reducir la infección por VIH es la celulosa sulfato, derivada del algodón. Sin embargo, un ensayo clínico de fase III de una formulación de gel vaginal de sulfato de celulosa denominada Ushercell tuvo que cerrarse prematuramente después de que los datos iniciales indicaran que los usuarios de microbicidas tenían

una mayor tasa de infección por VIH que las mujeres que usaban un placebo. Estos inesperados resultados hicieron a los investigadores reabrir el ensayo y descubrieron que el sulfato de celulosa tiene un efecto bifásico (el cual se demostró también en el gel Pro 2000 en estudios anteriores) sobre la infección del VIH de tal forma que a altas concentraciones inhibe la infección pero a bajas la aumenta de manera significativa. Estos segundos resultados mostraron la falta de seguridad de Ushercell al ser usado en la mucosa vaginal (20).

Todos los estudios de microbicidas con un polianión (Carraguard, Pro 2000, Ushercell) que demostraron que estos no fueron efectivos y aumentaron en algunas ocasiones el riesgo de VIH-1, provocaron la reevaluación de la actividad de estos microbicidas in vitro. El objetivo era determinar si las variables que afectaban a su seguridad y eficacia habían pasado desapercibidos durante las pruebas preclínicas. Una de esas variables es la retención y pérdida de productos después de la aplicación tópica, cuya presencia y magnitud dependían de la concentración, célula diana, intervalo de tiempo entre la eliminación del compuesto y la exposición al virus o el uso de un correceptor. Dichos estudios revelaron que el plasma seminal puede disminuir la actividad antiviral de los compuestos polianiónicos Pro 2000 y Ushercell y que la exposición a Ushercell o N-9 puede alterar la barrera epitelial aumentando el paso del VIH-1 a través de la misma, así como favorecer la replicación viral.

El aumento de la infección por VIH-1 en presencia de bajas concentraciones de estos compuestos sugirió otra variable que puede afectar negativamente la eficacia de los microbicidas durante los ensayos clínicos: la pérdida de producto después de la aplicación tópica. Esta provoca que las concentraciones del agente activo en el tracto reproductivo femenino disminuyan con el tiempo hasta concentraciones ineficaces que hagan que prevalezcan los mecanismos que favorecen la infección por VIH-1 (21).

Dejando atrás los microbicidas polianiónicos, conviene mencionar el potenciador de la infección viral derivado del semen (SEVI), compuesto por las fibrillas de amiloide que incrementan enormemente la unión e internalización del VIH-1 en las células diana. Esto se debe a su carácter catiónico. Por tanto, estas fibrillas de amiloide son objetivo en el diseño de microbicidas para prevenir el VIH. ADS-J1 es un inhibidor aniónico que impide la entrada de VIH-1 en las células CD4+. Su mecanismo de acción es doble: por un lado, su afinidad por un fragmento peptídico amiloide impide que se ensamble a las fibrillas y estas se activen y por otro lado, se une a las fibrillas de amiloide maduras reduciendo potencialmente el carácter expansivo del virus a través de las mismas. Además, la combinación de ADS-J1 con otros antirretrovirales mostró efectos

sinérgicos frente a la infección por VIH-1 en el semen con poca citotoxicidad para las células epiteliales vaginales.

Los resultados de este estudio sugieren que ADS-J1 o un derivado pueden incorporarse a una combinación de microbicidas para la prevención de la transmisión sexual del VIH-1 (22).

El VivaGel® es un microbicida en desarrollo para la prevención del VIH y el VHS que lleva como principio activo el SPL7013 (microbicida dendrímero creado mediante nanotecnología). Se trata de un gel que no irrita la mucosa vaginal ni cervical, cuya actividad antiviral VIH-1 y VIH-2 está demostrada al bloquear su entrada en la célula huésped y además es capaz de permanecer en la mucosa vaginal durante 3h manteniendo su actividad (los expertos concluyen que podría administrarse hasta 3h antes del coito) (23).

Los inhibidores de la transcriptasa inversa también han sido incorporados a geles con la finalidad de estudiar, una vez más, su eficacia en la prevención del VIH por transmisión sexual. La actividad profiláctica de los medicamentos antirretrovirales aplicados como microbicidas contra el VIH de transmisión sexual depende de sus concentraciones en células hospedadoras infectables. El objetivo de lograr una alta dosis de antirretrovirales en dichos geles se complica por la necesidad de retener la dosis y simultáneamente liberar con rapidez el fármaco en el tejido. Para medicamentos con solubilidad limitada en geles vaginales, aumentar el volumen del gel para aumentar la dosis puede provocar fugas.

Por otro lado, las formas farmacéuticas sólidas (películas y las comprimidos) aumentan la retención pero a menudo requieren más de 15 minutos para disolverse por completo, lo que puede incrementar el riesgo de inducir abrasiones epiteliales durante las relaciones sexuales.

Uno de estos geles es el que lleva en su composición tenofovir 1%, que se evaluó su profilaxis tanto rectal como vaginal frente la exposición al VIH en el ensayo CAPRISA 004. Éste resultó ser eficaz al comprobar que su alcance de las células del epitelio era superior a las que se alcanzaba con el gel de N-9; sin embargo, se demostró en ensayos anteriores que la concentración de este fármaco en gel era superior que si se consumía en tabletas y, además, inducía numerosos cambios en la mucosa (supresión de los mediadores antiinflamatorios, aumento de la densidad de células T, disfunción mitocondrial, alteración de las vías reguladoras de diferenciación y supervivencia celular y estimulación de la proliferación de células epiteliales). Por estas razones, añadidas a la escasa documentación al respecto dada su novedad, se puso en duda la seguridad de estos geles a largo plazo (24,25).

Por último, cabe destacar también el gel Maraviroc 28% en dispersiones sólidas hechas de

polivinilpirrolidona o nanofibras o microfibras. El maraviroc es un inhibidor de la entrada de VIH (bloquea el gp120), antagonista de los receptores CCR5 de los linfocitos T y su uso está aprobado para el tratamiento de la infección por VIH. Sin embargo, no es un fármaco activo en todos los pacientes, ya que en algunas personas el virus utiliza otro co-receptor llamado CXCR4 para penetrar en la célula diana (26).

- **Anillos vaginales**

Los anillos vaginales son flexibles y proporcionan un suministro del fármaco contenido en su matriz de una manera controlada; sostenida o prolongada para efectos locales o sistémico. Están diseñados para ser fácilmente insertados y eliminados por la propia mujer, generalmente se colocan en el tercio superior de la vagina adyacente al cuello uterino. Aunque la ubicación exacta de la colocación del anillo generalmente no es crítica para la eficacia clínica, puede tener implicaciones para la comodidad en algunas mujeres.

Los anillos con partículas sólidas de fármacos (“anillos homogéneos” o “matrices”), las tienen dispersas en una matriz polimérica que suelen ser elastómeros de silicona o polímeros termoplásticos vaginales. Su velocidad de liberación disminuye con el tiempo. Para conseguir una velocidad de liberación constante, el diseño de los anillos es tipo “sándwich”.

El primer ensayo clínico de un anillo vaginal de silicona tipo matriz liberador de microbicidas describió la liberación in vitro continua durante una semana del surfactante no iónico nonoxynol-9. Este microbicida es líquido a temperatura ambiente, a diferencia de los antirretrovirales, lo que condicionó que su liberación se desarrollase mediante una cinética poco convencional. Este hecho provocó la suspensión del N-9 como candidato a microbicida ya que los estudios demostraron que aumentaba el riesgo de transmisión del VIH tras una aplicación frecuente.

Un estudio posterior demostró que la dapivirina (también conocida como TMC120) podría liberarse de manera efectiva in vitro durante más días que el anterior mediante un dispositivo anular de tipo depósito de elastómero de silicona. Además, se calculó que la velocidad constante diaria observada de la liberación de 130 µg podría mantenerse efectivamente durante al menos 1 año (27).

Para combatir los problemas de adherencia de los geles con tenofovir, se incluyó tenofovir disoproxil fumarato (TDF) en anillos vaginales dado que tienen el potencial de superar algunos obstáculos de adherencia y proporcionar un suministro sostenido de fármacos, resultando más efectivos en comparación con los geles vaginales.

Estos anillos fueron estudiados en hembras de macacos frente otras que se trataron con placebos. En

los resultados del ensayo se observó que solo una mínima parte de las hembras con el anillo de TDF fueron infectadas frente a todas las tratadas con placebo. Ante estos datos, se puede afirmar que el anillo con TDF proporciona una protección duradera frente a repetidas exposiciones al virus (28).

- **Films**

Para la prevención del VIH, los microbicidas o fármacos administrados como películas de disolución rápida suelen ser más aceptados en las mujeres que los geles debido a su compacto tamaño, mínimo desperdicio, ausencia de un aplicador y además presentan un almacenamiento y transporte más fácil. Todo ello potencia la adherencia de las pacientes al uso de productos útiles para la profilaxis previa a la exposición.

Un ejemplo de estas formas farmacéuticas son las películas vaginales con IQP-0528, inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa, cuya farmacocinética fue evaluada en macacos y se demostró que una sola aplicación no perturbó la microflora vaginal ni el pH. Además presenta una elevada cobertura y los altos niveles de IQP-0528 en la mucosa vaginal sugieren que las películas pueden ser protectoras y justificar una evaluación adicional en un estudio de transmisión de VIH (29).

- **Comprimidos y cápsulas vaginales**

Se han desarrollado vectores de genes capaces de estimular las respuestas inmunitarias tanto sistémicas como de la mucosa (incluyendo la IgA secretora y las células T, ambas esenciales en la protección de la superficie de la mucosa al incrementar la duración de la inmunidad): vectores adenovíricos de tipo 5 (Ad5), que expresan gag de VIH-1 y una cadena peptídica de la envoltura de VIH-1 (epítomos de células T reactivas CD4 + y CD8 +).

Sin embargo, se ha demostrado que la inmunización por vía oral de la mucosa es inferior que si la administración es sistémica puesto que desarrolla respuestas de células T CD8+ mucho inferiores y requiere un mayor número de partículas víricas para generar una respuesta inmunitaria potente.

Esta dificultad de vacunación oral también se atribuye a la baja adaptación de Ad5 al tracto digestivo, puesto que el bajo pH y las enzimas digestivas inactivan en ocasiones al mismo (observado en estudios in vitro) y reducen su carga viral. Por ello, se ha estudiado la vacuna de Ad5 liofilizada (favorece la encapsulación y recubrimiento) recubierta con polímeros biodegradables y ácido-resistentes (HPMC: hidroxipropilmetilcelulosa). La inmunización oral de macacos rhesus con estas cápsulas incrementó la respuesta inmune mucosal y sistémica específica del antígeno.

Posteriormente, se les administró por vía intranasal un cóctel de péptidos de la envuelta junto con un coadyuvante de toxina del cólera mutado, que impulsó las respuestas inmunes celulares

incluyendo CD4+ y CD8+ intracelulares específicos de antígenos productores de células de memoria específicas del intestino. Estos resultados muestran que la combinación del vector adenoviral oral seguido de refuerzo de proteína (péptido intranasal) es una posible estrategia eficaz de vacunación de VIH en mucosa para dirigir antígenos virales al tracto GI e incrementar la inmunidad tanto sistémica como de la mucosa (30).

## **CONCLUSIÓN**

El desarrollo de fórmulas farmacéuticas capaces de prevenir o curar el VIH es uno de los principales objetivos de la industria farmacéutica puesto que, a pesar de los avances a lo largo de los años, sigue causando numerosas muertes a nivel mundial que podrían ser evitadas.

Durante los últimos años, se está apostando por la administración por vía vaginal de estos fármacos dadas las numerosas ventajas que esta ofrece respecto a la vía oral (evita efecto de primer paso, molestias gástricas, etc) aunque sus características histológicas dificultan en cierto modo la administración. A pesar de ello, se han desarrollado numerosas formulaciones de administración vaginal preventivos del SIDA que han conseguido alcanzar avanzadas fases en los ensayos clínicos, lo que anima a seguir investigando y apostando por esta vía.

La realización de este trabajo permite concluir que el uso de microbicidas como sustancias activas en estas formulaicones suponen una opción prometedora para prevenir la transmisión sexual del VIH. Además, existen otros muchos proyectos en investigación que se encuentran en las primeras fases de los ensayos clínicos, tales como las nanopartículas.

Si estas formulaciones superaran con éxito los ensayos clínicos y se llegaran a comercializar, el objetivo de la OMS de erradicar esta enfermedad se conseguiría y el número de muertes, especialmente en países subdesarrollados sin recursos sanitarios, se vería potencialmente reducido. Este motivo combinado con el gran número de líneas de investigación que se están desarrollando animan a no perder la esperanza de erradicar en un futuro próximo esta pandemia que está sacrificando numerosas vidas.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Enfermedades de transmisión sexual. Disponible en:  
<https://www.plannedparenthood.org/es/temas-de-salud/enfermedades-de-transmision-sexual-ets> (Consulta: marzo 2018)
2. Enfermedades de transmisión sexual. Disponible en:  
<http://www2.san.gva.es/docs/dac/guiasap018ets.pdf> (Consulta: marzo 2018)
3. Enfermedades de transmisión sexual. Disponible en:  
<https://medlineplus.gov/spanish/sexuallytransmitteddiseases.html> (Consulta: marzo 2018)
4. Ficha técnica del VIH/SIDA. Disponible en:  
[http://www.ssm.gob.mx/portal/page/vig\\_epid/7/VIH-SIDA.pdf](http://www.ssm.gob.mx/portal/page/vig_epid/7/VIH-SIDA.pdf) (Consulta: marzo 2018)
5. Detección del VIH. Disponible en: <https://www.huesped.org.ar/informacion/vih/que-es-y-como-se-detecta/> (Consulta: marzo 2018)
6. Tratamiento del VIH. Disponible en: <https://infosida.nih.gov/understanding-hiv-aids/fact-sheets/21/58/medicamentos-contra-el-vih-autorizados-por-la-fda> (Consulta: marzo 2018)
7. Asociación Española de Ginecología y Obstetricia. Anatomía del aparato genital femenino. Disponible en: <http://aego.es/otra-informacion/anatomia-del-genital-femenino>. (Consulta: marzo 2018)
8. SRINIVASAN, Priya, et al. Safety and pharmacokinetics of quick-dissolving polymeric vaginal films delivering the antiretroviral IQP-0528 for preexposure prophylaxis. Antimicrobial agents and chemotherapy, 2016, vol. 60, no 7, p. 4140-4150.  
Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27139475> (Consulta: abril 2018)
9. COOK, Michael T.; BROWN, Marc B. Polymeric gels for intravaginal drug delivery. Journal of Controlled Release, 2017
10. FERNÁNDEZ ROMERO, José A., et al. Microbicidas para la prevención de infecciones de transmisión sexual: estado actual y estrategias para la evaluación preclínica de nuevos candidatos. Revista argentina de microbiología, 2014, vol. 46, no 3, p. 256-268.
11. Van Damme L, Adriens E, and Ramjee G. The evaluation of the local tolerance of vaginal formulations with or without nonoxynol-9 using the slug mucosal irritation test. Contraception. 2002; 66(5): 369–375.
12. WILKINSON, David, et al. Nonoxynol-9 spermicide for prevention of vaginally acquired HIV and other sexually transmitted infections: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials including more than 5000 women. The Lancet infectious

- diseases, 2002, vol. 2, no 10, p. 613-617.
13. YANG, Mingjun, et al. a Ccr5 antagonist-based Hiv entry inhibitor exhibited potent spermicidal activity: Potential application for contraception and prevention of Hiv sexual transmission. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2018, vol. 117, p. 313-320.
  14. 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): e1474.
  15. SKOLER-KARPOFF, Stephanie, et al. Efficacy of Carraguard for prevention of HIV infection in women in South Africa: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*, 2008, vol. 372, no 9654, p. 1977-1987.
  16. Aditivos alimentarios. Disponible en:  
<http://www.aditivosalimentarios.com/2016/01/E407.html> (Consulta: abril 2018)
  17. Fernández-Romero José A, Mitchell T, Stuart G, et al. Carrageenan/MIV-150 (PC-815), a combination microbicide. *Sex. Transm. Dis.* 2007; 34(1): 9–14.
  18. 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* 2010; 376(9749): 1329-37.
  19. GUFFEY, M. Bradford, 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, p. sextrans-2014-051537.
  20. PIRRONE, Vanessa, et al. Application and removal of polyanionic microbicide compounds enhances subsequent infection by HIV-1. *Virology journal*, 2012, vol. 9, no 1, p. 33.
  21. TAO, Wang; RICHARDS, Chris; HAMER, Dean. Enhancement of HIV infection by cellulose sulfate. *AIDS research and human retroviruses*, 2008, vol. 24, no 7, p. 925-929.
  22. XUN, Tianrong, et al. ADS-J1 inhibits semen-derived amyloid fibril formation and blocks fibril-mediated enhancement of HIV-1 infection. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 2015, vol. 59, no 9, p. 5123-5134.
  23. PRICE, Clare F., et al. SPL7013 Gel (VivaGel®) retains potent HIV-1 and HSV-2 inhibitory activity following vaginal administration in humans. *PLoS One*, 2011, vol. 6, no 9, p. e24095.
  24. HLADIK, Florian, et al. Mucosal effects of tenofovir 1% gel. *Elife*, 2015, vol. 4.
  25. KASHUBA, Angela DM, et al. Genital tenofovir concentrations correlate with protection against HIV infection in the CAPRISA 004 trial: importance of adherence for microbicide

- effectiveness. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*, 2015, vol. 69, no 3, p. 264.
26. BALL, Cameron; WOODROW, Kim A. Electrospun solid dispersions of maraviroc for rapid intravaginal preexposure prophylaxis of HIV. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 2014, vol. 58, no 8, p. 4855-4865.
27. MALCOLM, R. Karl, et al. Vaginal rings for delivery of HIV microbicides. *International Journal of Women's Health*, 2012, vol. 4, p. 595.
28. SMITH, James M., et al. Tenofovir disoproxil fumarate intravaginal ring protects high dose depot medroxyprogesterone acetate treated macaques from multiple SHIV exposures. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*, 2015, vol. 68, no 1, p.
29. SRINIVASAN, Priya, et al. Safety and pharmacokinetics of quick-dissolving polymeric vaginal films delivering the antiretroviral IQP-0528 for preexposure prophylaxis. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 2016, vol. 60, no 7, p. 4140-4150.
30. MERCIER, George T., et al. Oral immunization of rhesus macaques with adenoviral HIV vaccines using enteric-coated capsules. *Vaccine*, 2007, vol. 25, no 52, p. 8687-8701

