



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

**FORMULACIONES MICROBICIDAS DE
ADMINISTRACIÓN VAGINAL PARA PREVENIR
LA TRANSMISIÓN DEL VIH (SIDA) II**

Autor: Raquel Antón Martínez

Fecha: Febrero 2019

Tutor: Roberto Ruiz Caro

RESUMEN

El síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) es una enfermedad inmunológica que se desarrolla en el último estadio de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Es una enfermedad de transmisión sexual que no tiene cura por lo que el tratamiento es crónico. En la actualidad hay una pandemia de VIH a nivel mundial y la población más vulnerable son las mujeres de países en vías de desarrollo por motivos fisiológicos, económicos, sociales y culturales. En 2017 en el África Oriental y meridional vivían 19,6 millones [17,5-22,0] de personas infectadas por VIH y hubo 380.000 [650.000-1,0 millones] muertes relacionadas con el SIDA. Por ello, es necesario desarrollar métodos de prevención del contagio del VIH que puedan ser controlados por mujeres y administrados con independencia del momento del coito.

Con estas premisas, los resultados más prometedores en la profilaxis pre-exposición contra el VIH se han visto en microbicidas vaginales que han demostrado seguridad y eficacia. Estos microbicidas vaginales han sido formulados con diferentes principios activos, microbicidas o no, y en diferentes formas farmacéuticas vaginales como geles, anillos, comprimidos o *films* entre otros.

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

El VIH es un retrovirus con ARN perteneciente a la subfamilia de los lentivirus que infecta las células del sistema inmune con receptores CD4, especialmente linfocitos y monocitos-macrófagos, provocando una depleción lenta y progresiva causando así inmunodeficiencia. El VIH permanece en el organismo largos periodos de tiempo generando infecciones crónicas activas. “La característica distintiva de esta subfamilia es la habilidad para regular su propia expresión vía factores proteicos codificados por el virus”.⁽¹⁾

Se diferencian dos tipos, el VIH-1 que causa la mayoría de las infecciones y es más agresivo y el VIH-2 que tiene menor prevalencia mundial y el periodo entre la infección y el SIDA es más largo.^(2,3)

Estructura

Cada partícula de virión consta de una envoltura externa que es una bicapa lipídica que contiene glicoproteínas virales entre las que se encuentran la gp120 y la gp41 (ambas unidas de forma no covalente) una matriz asociada que rodea la cápside proteica y un núcleo interno en el que se encuentran dos copias idénticas de ARN monocatenario, la polimerasa y proteínas virales adicionales.⁽⁴⁾

Ciclo de replicación viral

El virus alcanza la célula huésped y se da la unión de la gp120 con el receptor CD4 de la superficie celular y con un co-receptor (CCR5 o CXCR4). Tras estas uniones la gp41 causa un poro de fusión de la envoltura viral con la membrana plasmática celular por el que se libera el contenido del virión al citoplasma. En el citoplasma el ARN viral se transcribe, mediante la retrotranscriptasa, a ADN complementario (ADNc) que se integra en el genoma de la célula huésped, con la acción de la integrasa. En esta etapa queda latente y se copiará como parte del ADN celular cuando la célula infectada se active. Una vez activada, el ADN retroviral usa la maquinaria celular para expresar el ARN y las proteínas virales que formarán el virión al ensamblarse en la membrana plasmática. El virión madura al actuar la proteasa formando los precursores de las proteínas y está listo para infectar una nueva célula.^(1,4)

Tratamiento antirretroviral (TAR)

El TAR no erradica la infección por VIH sino que suprime la replicación del virus y mejora la situación del sistema inmunológico. Su objetivo es la supresión profunda y duradera de la replicación viral, así disminuye la morbimortalidad, mejora la calidad de vida y previene la transmisión. En los pacientes con infección sintomática se recomienda iniciar el TAR y en los asintomáticos el inicio se basa en la cifra de linfocitos CD4+ y en la carga viral plasmática. Hay que tener en cuenta que con los fármacos antirretrovirales se da toxicidad a medio y largo plazo lo que es un factor limitante, se producen efectos secundarios y provocan posibles resistencias cruzadas e interacciones farmacológicas.

Los fármacos antirretrovirales se pueden dividir en diferentes clases según su mecanismo de acción o su diana terapéutica en el ciclo de replicación del VIH.

La entrada del virus en la célula se impide con inhibidores de la fusión -IF- (enfuvirtida) y antagonistas del co-receptor CCR5 (maraviroc). La generación de la cadena completa de ADNc se bloquea, al inhibir la retrotranscriptasa-RT- con análogos de nucleósidos -ITIAN- (abacavir, emtricitabina, lamivudina, tenofovir, zidovudina) que se incorporan en el ADN viral o con no análogos a nucleósidos -ITINN- (efavirenz, neviraparina, rilpivirina, dapivarina) que bloquean la enzima. La integración del ADNc en el ADN celular se evita con inhibidores de la integrasa -II- (dolutegravir, elvitegravir, raltegravir). Y la maduración del virión se evita con inhibidores de la proteasa (darunavir, ritonavir, saquinavir), con los que se impide la generación de fragmentos más cortos que puedan ensamblarse.

En general, se usan combinaciones de tres antirretrovirales con dos mecanismos de acción diferentes como mínimo, para evitar resistencias al TAR, con lo que se retrasa la progresión clínica y disminuyen los ingresos hospitalarios y los costes asociados a la infección. La adherencia al tratamiento es fundamental para obtener una buena respuesta virológica y no generar resistencias a los fármacos. Las combinaciones más usadas son: un IP con dos ITIAN y un ITINN con dos ITIAN.

La terapia antirretroviral se puede acompañar de terapia inmunomoduladora y apoyo psicológico y social.^(2,3,5-7)

Diagnóstico

El diagnóstico del VIH se puede hacer con pruebas directas que facilitan el diagnóstico precoz, ya que detectan la presencia del virus o de sus constituyentes antes de que se generen anticuerpos frente a ellos, por ejemplo se usa la PCR, se buscan antígenos p24 en sangre o se hacen cultivos virales. También hay pruebas indirectas que demuestran la respuesta inmune del huésped basadas en pruebas de detección de anticuerpos en el suero del paciente con las que se ve el estado actual del portador.^(2,3)

Fases clínicas y sintomatología

Las manifestaciones clínicas aparecen en el momento en el que la destrucción de células del sistema inmune es mayor que la regeneración de las mismas. Se distinguen varias fases en la infección: la primera es la llegada del virus al paciente, que suele ser asintomática, aunque puede tener un cuadro clínico muy variado con síntomas generales. A continuación, se da la fase asintomática en la cual el paciente es portador, es la más larga y tras ella se da la fase sintomática en la que aparecen enfermedades relacionadas con la inmunodeficiencia subyacente. Por último, se desarrolla el SIDA en el que hay inmunodeficiencia severa por la depleción notable de linfocitos CD4 y se dan infecciones oportunistas y tumores raros.^(2,3)

Transmisión

El VIH se puede transmitir en todas las fases de la infección aunque los momentos de mayor transmisibilidad son la fase asintomática, en la que es probable que se desconozca que es portador, y la fase SIDA, ya que en ambos estadios existe una mayor viremia.

La principal vía de transmisión a nivel mundial es la sexual, que engloba relaciones desprotegidas ya sean heterosexuales u homosexuales, (penetración anal, vaginal o sexo oral). También se puede transmitir por el uso de sangre y hemoderivados contaminados, aunque

estos productos están sometidos a rigurosos controles antes de su uso, y entre drogadictos al compartir jeringuillas u otros objetos contaminados.

Otra forma de transmisión es la vertical, de la madre al feto, que se puede dar de tres formas: a través de la placenta, en el canal del parto o durante la lactancia materna.^(2,3)

Situación actual

Según la OMS la infección por el VIH y el SIDA se sitúan entre los problemas más graves de salud pública a nivel mundial y la transmisión es mayor en las personas de entre 20 y 39 años.⁽⁸⁾ Los datos de ONUSIDA señalan que en 2017 había 36,9 millones de personas infectadas con VIH de las cuales 21,7 millones recibían TAR, se detectaron 1,8 millones de nuevas infecciones y se dieron 940.000 muertes relacionadas con el SIDA. En este año, el 75% de las personas infectadas conocían su estado serológico y el 47% de los infectados tenía carga viral indetectable.^(9,10) UNICEF apunta que menos de un tercio de las mujeres embarazadas y los niños infectados reciben el tratamiento necesario y que para lograr una generación libre de VIH/SIDA se debe proteger a las poblaciones más vulnerables. Al tratar a una embarazada seropositiva, además de alargar su vida y mejorar su estado de salud, se evita la transmisión a los hijos y previene el contagio sexual a la pareja sin VIH.⁽¹¹⁾

Tras el estudio de esta situación se llega a conclusiones como que “el incremento en los recursos de salud en países pobres y la utilización más eficiente de los recursos en países ricos, son las mejores alternativas para mejorar los resultados de salud en cada caso”.⁽¹²⁾ Vistos los progresos en la lucha contra el SIDA se plantea un compromiso mundial para acabar con la epidemia en 2030, fijando como objetivos: que en 2020 el 90% de las personas seropositivas conozcan su estado serológico, que el 90% de las mismas reciban TAR y que el 90% de éstas tengan supresión viral. Además del TAR, es importante desarrollar estrategias de prevención en el contagio y nuevas tecnologías tales como diagnósticos más simples y asequibles, antirretrovirales más sencillos, tolerables, económicos y de mayor duración sin necesidad de una dosis diaria. Todo ello se debe hacer conociendo las necesidades de las poblaciones clave,⁽¹³⁾ sabiendo que el estigma y la discriminación de los enfermos por VIH, incluso por parte de las personas encargadas de su cuidado y protección, llevan al aumento de infecciones y muertes.⁽¹⁴⁾

“La cantidad de hombres infectados es mayor que la de mujeres pero estas se mantienen con un aumento progresivo”⁽²⁾. Los grupos de riesgo en los que aumenta la probabilidad de contraer VIH y que suelen tener menor acceso a servicios sanitarios son: consumidores de

drogas inyectadas, hombres que tienen sexo con hombres y sobre todo mujeres jóvenes víctimas de violencia sexual, trabajadoras sexuales y mujeres transgénero.⁽¹³⁾

La mayoría de las nuevas infecciones se producen en el África subsahariana y el grupo más afectado son mujeres ⁽¹⁵⁾ así, se estima que más de dos tercios de los jóvenes de entre 15 y 19 años infectados por primera vez son mujeres. De hecho, en esta zona por cada hombre infectado en este grupo de edad hay cinco o seis mujeres del mismo grupo.⁽¹⁶⁾

Por todo ello, las estrategias que se planteen deben tener en cuenta la distribución irregular de los sanitarios, que se concentran en los núcleos urbanos en muchos países africanos, dejando a las personas que viven en zonas remotas con menor atención sanitaria.⁽¹⁷⁾ En el entorno familiar las mujeres y niñas se ocupan de cuidar a los enfermos y además hay discriminación en los centros sanitarios que adopta diversas formas como la negativa de atención a mujeres víctimas de abusos o mujeres a las que se les deniega la autonomía para tomar decisiones en favor de un familiar hombre.⁽¹⁸⁾

Se estima que una de cada tres mujeres en el mundo será violada o sufrirá abusos a lo largo de su vida y el hecho de que las mujeres dependan de los hombres de forma económica y social les limita el poder de decisión respecto a practicar relaciones sexuales o a usar protección en las mismas. En estas situaciones, las niñas debido a su edad tienen aún menos poder.^(19,20) Esto se agrava si tenemos en cuenta que las niñas son más susceptibles a la infección por la inmadurez de sus mucosas genitales.⁽²¹⁾

Esta discriminación y la violencia o amenaza de las mismas, complican la detección y/o el tratamiento de la infección por VIH entre mujeres jóvenes y niñas, lo que deriva en que pueden darse retrasos o errores al comunicar los resultados de las pruebas o en el inicio del TAR. Las leyes y políticas de algunos países, que exigen el consentimiento de los progenitores para la realización de pruebas de VIH a menores de 18 años, son otro obstáculo en la lucha contra el SIDA.⁽²²⁾

Así, la violencia y la explotación sexual ejercida sobre las mujeres están relacionadas con la propagación del VIH y se deben detener para luchar contra el contagio de la infección. Para ello, es muy importante la educación de las niñas y adolescentes y el uso de métodos que prevengan la infección.

Microbicidas vaginales

La vagina es un conducto que va desde el cuello del útero hasta la vulva y su vascularización permite el paso a circulación sistémica de medicamentos sin atravesar el hígado evitando así

el efecto de primer paso hepático. En una mujer adulta el pH vaginal es de 4-4,5 y se debe respetar o ayudar a restablecerlo ya que contribuye a la autodefensa contra microorganismos no habituales.

“Un microbicida es un producto que al ser aplicado vaginalmente, puede destruir o prevenir la infección proveniente de uno o más microorganismos que pueden ser transmitidos durante la relación sexual”.⁽²³⁾ Los microbicidas vaginales constituyen una buena opción preventiva. Así según un estudio de la ONU realizado en el 2004, un microbicida con una eficacia del 60%, que se introdujera en los 73 países más pobres del mundo y usado por el 20% de las mujeres evitaría 2,5 millones de infecciones en 3 años.⁽²¹⁾ La profilaxis pre-exposición (PrEP) consiste en la administración de fármacos a individuos no infectados por VIH que tienen una elevada exposición o vulnerabilidad a este patógeno.⁽²⁴⁾ La efectividad de dicha PrEP depende directamente de la adherencia al tratamiento. De hecho, se da una reducción del 70% de las infecciones de VIH en estudios con alta adherencia y es ineficaz en estudios con baja adherencia.⁽²⁵⁾

La OMS recomienda la PrEP y los microbicidas vaginales y rectales, que aunque tienen menor porcentaje de efectividad que los preservativos, son una buena herramienta de prevención del contagio de VIH, ya que puede ser manejada por el miembro más dependiente de la pareja sin necesidad del consentimiento del otro.

OBJETIVOS

El objetivo principal del trabajo es describir las diferentes formulaciones vaginales con microbicidas, que se han desarrollado o se están investigando, para luchar contra la infección de VIH por vía sexual y resaltar la importancia de continuar investigando estos sistemas para acabar con la epidemia de dicha infección. La búsqueda se focaliza en métodos eficaces que puedan ser controlados por mujeres en situaciones desfavorecidas sin necesidad de cooperación de su pareja.

METODOLOGÍA

Se ha realizado una exhaustiva revisión bibliográfica de artículos científicos, ensayos clínicos, libros científicos y webs institucionales a los que se ha tenido acceso a través de plataformas como Scielo, Google Scholar, PubMed, Elsevier, Science-Direct, Medline plus y Clinical Trials. Además se han utilizado datos procedentes de la OMS, la ONU, UNICEF y GeSIDA.

En primer lugar se describe el virus y se expone la epidemiología, patogenia, fases clínicas y tratamiento de la enfermedad. A continuación, se recopila información sobre la situación

actual a nivel mundial del VIH/SIDA y por último, se describen formulaciones vaginales con microbicidas, agrupadas según su forma farmacéutica, que han sido sometidas a ensayos clínicos para demostrar su seguridad y/o eficacia contra la infección del VIH por vía sexual.

Palabras clave: VIH, SIDA, microbicida, vaginal, antirretroviral.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Un microbicida óptimo puede proteger contra la infección, pero no debe interferir en el ambiente de la mucosa vaginal, o los mediadores de la respuesta inmune. Así los microbicidas deben poseer una serie de características como tener un alto nivel de actividad *in vitro*, en presencia de semen, contra las células libres y asociadas al VIH, baja toxicidad *in vitro* y no ser genotóxico, tener baja actividad contra los lactobacilos *in vitro* y no afectar el pH vaginal, no irritar la vagina ni ser inmunotóxico, tener baja toxicidad sistémica, no tener efectos adversos reproductivos ni ser carcinogénico y deben ser estables y compatibles con métodos de barrera física como el preservativo.

Además, es deseable que sean activos contra otros patógenos de ITS (infecciones de transmisión sexual), que tengan un olor, color, consistencia y sabor aceptables, que sean fáciles de usar y económicos en la producción industrial.⁽²³⁾

Los microbicidas tienen diferentes métodos de acción como son:

- Mantenimiento de la flora y el pH vaginal
- Establecimiento de una barrera física
- Disrupción de las partículas virales
- Inhibición de la fusión del virus a las células diana o a la RT del VIH

Por un lado, se estudian microbicidas que no poseen antirretrovirales, como por ejemplo surfactantes, polianiones, acidificantes y anticuerpos monoclonales que neutralizan la gp120, que actúan mientras el virus se encuentra en la vagina. Por otro lado, se estudian microbicidas que contienen antirretrovirales usados en el tratamiento del VIH como inhibidores de la entrada del virus en las células T CD4+ o de las enzimas virales, que actúan una vez que el virus ha atravesado el epitelio vaginal.⁽²⁶⁾

Los microbicidas pueden ser formulados en diferentes formas farmacéuticas vaginales como geles, láminas, comprimidos, en anillos o dispositivos intrauterinos entre otros, que no se detectan en el acto sexual.

Geles vaginales

Los geles son sistemas semisólidos compuestos por una fase líquida englobada en una red tridimensional formando una estructura macromolecular. Los geles formulados con microbicidas pueden sustituir al lubricante pero es más probable que sean detectados por la pareja si se usan antes del coito.

La efectividad de estos geles está determinada por la estabilidad, la actividad del microbicida y de la capacidad del gel para recubrir el epitelio vaginal y ser retenido en el sitio adecuado durante el tiempo deseado. Así “las formulaciones con alta viscosidad y estrés de rendimiento darán como resultado geles que proporcionan un recubrimiento deficiente y, en consecuencia, una liberación subóptima del ingrediente activo, ya que el flujo es proporcional al área de superficie de contacto. Por otro lado, los geles de baja viscosidad a menudo conducen a un revestimiento y fugas excesivos, lo que da como resultado un cumplimiento deficiente del usuario y un suministro parcial de la dosis”.⁽²⁷⁾

Se han estudiado geles con surfactantes, que destruyen al patógeno al disminuir su tensión superficial, entre los que hay que mencionar el nonoxynol-9 (N-9) que fue el primer microbicida estudiado en ensayos clínicos. En dichos ensayos realizados en trabajadoras sexuales, se vio que el uso múltiple de este compuesto aumentaba el riesgo de contraer una ITS ya que se producían lesiones en el epitelio vaginal.⁽²⁸⁾ Otros surfactantes estudiados en geles han sido el C31G o SAVVY® gel y el cloruro de benzalconio, que se usaba como espermicida al igual que el N-9, pero ambos fueron retirados por las mismas razones que el primero.⁽²⁹⁾

Más adelante, se estudiaron geles con polianiones que bloquean la entrada del virus a la célula al unirse a la gp120 del virus, entre ellos destaca el Carraguard® cuyo principio activo es la carragenina, que es un polisacárido lineal sulfatado proveniente de algas. Este compuesto no mostró eficacia pero no es irritante ni teratogénico y se demostró su seguridad en mujeres que usaron el gel una hora antes de tener actividad sexual y en mujeres que lo usaron tres veces por semana con o sin actividad sexual. Además tuvo una buena aceptabilidad, lo que junto con sus buenas propiedades reológicas hace que sea un buen vehículo para otros compuestos.^(23,29)

También se formuló el gel PRO2000®. Su principio activo es un polímero sintético de sulfonato de naftaleno que actúa igual que la carragenina y aunque los estudios en mujeres han demostrado alta adherencia y seguridad, no es efectivo en la prevención de la transmisión

sexual del VIH en ninguna de las proporciones estudiadas, por lo que no se debe usar como microbicida.^(26,30)

Otro polianión es el VivaGel® cuyo principio activo es SPL7013, que es un dendrímero diseñado con actividad antiviral contra VIH y VSH (virus del herpes simple) estando vehiculizado en un gel mucoadhesivo de Carbopol® que tiene alta capacidad tamponadora. Ha demostrado eficacia contra el VIH y el VSH *in vitro* y en modelos animales en concentraciones crecientes hasta el 3% en presencia de plasma seminal y es bien tolerado, pero tiene efectos adversos asociados que lo llevaron a ser rechazado por no ser seguro para su uso continuo en mujeres.^(26,31)

Se han hecho ensayos clínicos con acidificantes como el BufferGel® que consta de una solución tampón que tiene un pH de 3,9 y es capaz de modificar el pH del semen a 5,0. Este gel protege la vagina de infecciones durante y tras el acto sexual y no causa efectos tóxicos, pero aunque esta fórmula ha demostrado seguridad, es ineficaz contra el VIH.⁽²³⁾

Entre los geles con lecitinas destaca la Cianovirina-N (CV-N) que proviene de una cianobacteria y se une de forma irreversible a la gp120. Ha demostrado eficacia en modelos animales vaginales y rectales sin efectos secundarios ni citotóxicos, formulada en geles al 1% y 2%.⁽²⁶⁾ La grifitsina es otra lecitina que tiene valores de concentración efectiva media del orden de picomolar y baja capacidad de inducir respuestas inflamatorias e irritación.⁽²⁹⁾ Además, ambas lecitinas han sido expresadas y purificadas en plantas transgénicas lo que repercute en su coste permitiendo la producción a gran escala.

Los microbicidas citados no han dado buenos resultados por lo que se ha optado por el estudio de microbicidas con fármacos antirretrovirales.

Se realizan estudios con maraviroc (MVC) y PC-RANTES, que son antagonistas del correceptor celular CCR5 compitiendo con el virus y que pueden regular de forma negativa la expresión de dicho receptor. La ventaja es que se evitarían mutaciones virales ya que su diana es una proteína celular pero algunos virus usan el correceptor CXCR4 para entrar en la célula que no es inhibido por estas moléculas.⁽²⁹⁾ El MVC vehiculizado en geles de hidroxietilcelulosa ha demostrado eficacia antirretroviral, en presencia de semen, en ratones. En macacos la protección total se logró con un gel al 3,3% que conseguía altas concentraciones en el fluido vaginal entre 30 minutos y dos horas después de su aplicación. Al vehiculizarlo en geles de silicona se lograron concentraciones mayores y más sostenidas.⁽²⁶⁾

Los primeros microbicidas con antirretrovirales que demostraron actividad contra el virus tenían inhibidores de la RT. El más estudiado es el tenofovir (TFV), que es un ITIAN que se usa en el tratamiento antirretroviral por vía oral. Las formulaciones con TFV han demostrado eficacia contra el VIH *in vitro*, en modelos animales, y se han evaluado en ensayos clínicos de fase III. Diferentes estudios han determinado que no es tóxico para la mucosa vaginal en las concentraciones a las que se usa y además es bien tolerado por las mujeres. Este microbicida antirretroviral podría llenar una brecha en la prevención del VIH, especialmente para las mujeres que no pueden negociar con éxito la monogamia mutua o el uso del condón.⁽³²⁾

En el estudio CAPRISA 004, que se trata de un ensayo clínico de fase IIb realizado en mujeres sudafricanas, se determinó que un gel formulado con TFV al 1% es seguro y eficaz en la prevención de la transmisión del VIH ya que redujo la incidencia de la infección un 39%-54% en función de la adherencia. También demostró eficacia en la reducción de la infección por el virus del herpes simple tipo 2.

Tras estos buenos resultados se realizaron otros estudios con geles de TFV al 1% como el ensayo FACTS 001 en el que se administró el gel en la vagina de mujeres de entre 18 y 31 años, antes y después del coito. En general, este gel de TFV no impidió la infección por VIH en las mujeres del estudio. El estudio MTN-001 que compara la terapia oral con la vaginal mostrando esta última que logra concentraciones más altas de TFV en el tejido vaginal y el estudio VOICE (Vaginal and Oral Interventions to Control the Epidemic) que compara el tratamiento vaginal con el gel de TFV al 1% con tratamientos orales y placebo, en cinco grupos diferentes y en el que se observó que no se reduce la probabilidad de infección debida a que la adherencia es baja.^(26,27,29)

A pesar de los resultados positivos del ensayo CAPRISA 004, estudios posteriores no han demostrado la eficacia del gel de TFV en la disminución de la transmisión del VIH por lo que las nuevas investigaciones se dirigen al uso de otras formulaciones como los anillos vaginales o los tratamientos sistémicos.⁽²⁴⁾

En el grupo de los microbicidas con antirretrovirales inhibidores de la RT se deben mencionar los ITINN usados en geles vaginales entre los que destaca el MIV-150 que ha demostrado ser seguro y bien tolerado por mujeres. Este microbicida se ha ensayado contra el virus de la inmunodeficiencia simio-humana (SHIV) en macacos, formulado con distintas combinaciones. Primero se vehiculizó en el gel Carraguard® y demostró eficacia *in vitro* en presencia de líquido seminal pero *in vivo* el efecto barrera del Carraguard® prevalece sobre el efecto microbicida del MIV-150.

Se ha demostrado que un gel vaginal de MIV-150, acetato de cinc y carragenina (MIV-150/ZA/CG) y un gel de acetato de cinc y carragenina (ZA/CG) aplicados diariamente durante dos semanas o en días alternos durante cuatro semanas protegen a los macacos de la infección por el SHIV, al que fueron expuestos durante 4-24 horas tras la aplicación.

Otro estudio ensaya los efectos de una sola dosis vaginal o rectal de MIV-150/ZA/CG en macacos, en varios grupos según el momento de aplicación. Se vio que la aplicación vaginal protegía de la infección si se da antes o antes y después del contacto con el virus, pero no si se da solo *a posteriori*, y que la aplicación rectal de dicho gel presenta una protección limitada cuando se aplica de 8 a 24 horas antes del contacto.^(33,34)

Se han desarrollado otros sistemas vaginales como los bigeles bioadhesivos que liberan TFV de forma controlada. Estos bigeles se forman al mezclar un hidrogel con un organogel. Se estudiaron sistemas con tres proporciones diferentes de hidrogel de goma-guar y aceite de sésamo que contenían Span[®]60 o Span[®]60 y Tween[®]60 como tensioactivos. Ni el fármaco ni los excipientes demostraron citotoxicidad en las concentraciones analizadas. El sistema con mayor consistencia, mayor tiempo de bioadhesión y liberación más controlada, fue el que contenía la menor proporción de hidrogel de goma-guar/aceite de sésamo con Span[®]60 y Tween[®]60. En este sistema se observó la microestructura de bigel. Esto lo convierte en una opción interesante como microbicida vaginal contra el VIH.⁽³⁵⁾

También se han desarrollado geles con otros microbicidas como la dapivirina que se ha formulado en distintas formas farmacéuticas.

Anillos vaginales

El anillo vaginal es un dispositivo flexible en forma de aro que se inserta en la vagina donde permanece varios días liberando progresivamente las sustancias que contiene. Constituye un buen sistema para la administración de microbicidas a mujeres en situaciones desfavorecidas ya que no se detecta durante el coito, su manipulación al colocarlo es sencilla y favorece la adherencia, ya que la frecuencia de administración es mucho menor que en otras formas farmacéuticas, al liberar el fármaco durante casi un mes. Además su uso como anticonceptivo está extendido y es aceptado por las mujeres pero presenta como inconveniente que el coste es mayor que en las otras formas farmacéuticas.

Se han obtenido muy buenos resultados con anillos vaginales del ITINN dapivirina (DPV), es una de las moléculas más prometedoras en el desarrollo de microbicidas vaginales. Los

anillos en los que se formula consisten en un sistema matricial capaz de liberar de forma sostenida el fármaco durante 28-30 días.⁽²⁶⁾

En un estudio de fase III que compara un anillo vaginal de DPV vs placebo durante un mes, en mujeres de entre 18 y 45 años, en varios países de África, se ve que la infección se redujo un 27% en el grupo tratado con DPV y al excluir los datos de las regiones donde la adherencia era baja y había rechazo, se llegó a un 37% de reducción de la infección. También se demostró que la protección es mayor en mujeres con más de 21 años lo que también se relacionó con la adherencia.⁽³⁶⁾

Tras los buenos resultados obtenidos con el gel de MIV-150 se formuló en un anillo vaginal que también se ensayó en macacos contra la infección por SHIV. Se ha demostrado que el MIV-150 liberado *in vivo* por un anillo vaginal de 100mg de dicha molécula, protege de manera significativa de la infección por SHIV *ex vivo* a tejidos vaginales de macacos recogidos 14 días después de la inserción del anillo y que la eficacia del MIV-150 no se ve modificada por la presencia de fluidos vaginales y seminales.⁽³⁷⁾

También se formularon anillos que liberaban continuamente durante más de 28 días disoproxil fumarato de tenofovir (TDF), un profármaco de tenofovir. En un ensayo realizado en macacos se vio que todos los que eran tratados con TDF permanecen seronegativos tras 16 exposiciones semanales, mientras que todos los macacos no tratados, a excepción de uno, se infectaron con una media de cuatro exposiciones.⁽³⁸⁾

Otras moléculas que se han formulado en anillos vaginales y se han ensayado en modelos animales con buenos resultados son el MIV-160, el MC1220 y la combinación de MVC con DPV.

Comprimidos vaginales

Los comprimidos vaginales son formas farmacéuticas sólidas obtenidas por compresión con formas variadas que facilitan su aplicación en la vagina y carecen de ángulos y aristas cortantes para evitar lesiones en la mucosa vaginal que derivarían en pérdida del producto. Su preparación es igual a la de los comprimidos orales.⁽³⁹⁾

Se han realizado ensayos clínicos de seguridad y aceptabilidad con comprimidos vaginales con Praneem polihierbal que han dado buenos resultados como microbicida pero no se han formulado con antirretrovirales específicos contra el VIH.⁽⁴⁰⁾

Los comprimidos vaginales de rápida disgregación que contienen TFV o TFV y emtricitabina han sido sometidos a ensayo clínico con macacos para comprobar su seguridad y farmacocinética. Ambos comprimidos demostraron ser seguros sin dañar la microflora y el pH vaginal. En cuanto a la farmacocinética se vio que es similar a la del gel de TFV al 1% tras la aplicación, pero se alcanza mayor concentración en los tejidos vaginales con el comprimido transcurridas 24 horas. El comprimido de TFV y emtricitabina presenta una farmacocinética similar a la del comprimido que solo contiene el TFV y los niveles alcanzados se consideran inhibidores del SHIV durante 24 horas.⁽⁴¹⁾

Se han diseñado comprimidos vaginales liofilizados de DPV que *in vivo* se transforman en un gel mucoadhesivo retentivo. La ventaja es la mayor estabilidad de los activos lábiles en agua, la facilidad de administración, el mayor tiempo de resistencia vaginal y la mayor aceptabilidad por la usuaria frente a los geles.⁽⁴²⁾

En otro estudio se desarrollaron comprimidos vaginales de múltiples capas. En función del diseño de los comprimidos, se consiguió: un comprimido con liberación inmediata de DPV, aciclovir y levonogestrel, otro comprimido con liberación inmediata de aciclovir y levonogestrel y liberación sostenida de DPV durante 8 horas y otro comprimido igual al anterior que además produce un gran estallido inicial de DPV.⁽⁴³⁾

Para aumentar la permanencia del fármaco en la vagina y que el comprimido lo libere durante varios días se formulan comprimidos de liberación controlada con TFV combinándolo con diferentes polímeros mucoadhesivos como quitosano (CH), hidroxipropilmetil celulosa (HPMC), Eudragit® RS (ERS) y goma guar.

En este ensayo se concluye que la combinación de HPMC con CH genera comprimidos capaces de mantenerse adheridos a la mucosa vaginal durante 96 horas lo que permite una liberación de TFV de forma sostenida durante 72 horas. Además, se observa que si la proporción de CH es mayor que la de HPMC se hincha de manera moderada y se da una rápida erosión del gel formado, lo que es más cómodo para las mujeres. Por todo ello, constituye una buena estrategia para prevenir la transmisión sexual de VIH de hombres a mujeres.⁽⁴⁴⁾

Films o películas vaginales

Las películas son un sistema polimérico sólido que se disuelve rápidamente al entrar en contacto con los fluidos vaginales sin necesidad de introducir otros fluidos. Garantizan una liberación rápida del fármaco tras ser insertadas.

Su aplicación es fácil, hay mayor aceptación por el paciente, mayor tiempo de retención y de estabilidad del medicamento, además de un menor coste de producción. Por ello, son una buena opción para vehiculizar microbicidas contra el VIH.⁽⁴⁵⁾

Se han formulado películas con N-9 y con poliestireno sulfatado que no han dado buenos resultados en los ensayos clínicos.

Se ha formulado un *film* con abacavir (ITIAN) en el que la película se prepara por evaporación del disolvente siendo el alginato sódico el polímero principal, la HPMC E 15 el copolímero y el glicerol el humectante. Esta combinación genera un *film* fino, transparente, flexible y fácil de manipular. Cuanta mayor proporción de alginato sódico hay, mayor resistencia al plegado y mayor elongación, pero se da mayor ruptura y disminuye la resistencia a la tracción.

Se ha estudiado la mucoadhesión *in vitro* en mucosa vaginal de vacas y se han realizado ensayos *in vivo* en conejos que han dado buenos resultados.⁽⁴⁶⁾

También se han diseñado películas poliméricas con DPV que han tenido buenos resultados en ensayos en los que se exponían *ex vivo* en tejido ectocervical humano.

La película polimérica que combina DPV y TFV como microbicidas demuestra un aumento significativo en la concentración de DPV en el tejido debido a que se aumenta su velocidad de liberación respecto a la película que solo contiene DPV, mientras que la de TFV no se ve afectada.⁽⁴⁷⁾

Otro *film* desarrollado tiene como principio activo el 5-Cloro-3-[fenilsulfonil] indol-2-carboxamida (CSIC) que es un ITINN muy potente contra el VIH-1 con un perfil de resistencia más deseable que otros microbicidas de su familia. Es un compuesto hidrofóbico, por lo que se vehiculizó en un sistema cosolvente formado por polietilenglicol 400, propilenglicol y glicerina en proporciones 5:2:1. La citotoxicidad de esta molécula se evaluó con líneas celulares de células epiteliales humanas y de macrófagos de ratón. En ambos casos, la citotoxicidad fue dosis dependiente siendo la concentración citotóxica 50 (CC50) mayor a 5µg/mL.⁽⁴⁸⁾

Otras formas farmacéuticas de administración de microbicidas vaginales (probióticos y nanopartículas)

El futuro de los microbicidas vaginales pasa por nuevas formas de dosificación como nanosistemas para la liberación de fármacos y probióticos.⁽²⁶⁾

Nanopartículas

Gracias a su tamaño son capaces de liberar su contenido en el interior de la célula. Las nanopartículas se acumulan en células fagocíticas y por ello se han estudiado como sistema portador para dirigir fármacos antivirales a monocitos y macrófagos. En este estudio las nanopartículas fabricadas con albumina de suero humano o polihexil cianocrilato se cargaron con azidotimidina y didesoxicitidina, ambos análogos de nucleósidos y se probaron en cultivos de monocitos y macrófagos para prevenir la infección por VIH. De hecho se demostró su eficacia contra la infección por VIH *in vitro*.⁽⁴⁹⁾

Probióticos

Se está estudiando la modificación genética de probióticos para la generación *in situ* de agentes terapéuticos. Un ejemplo es el ensayo realizado con cepas de *Lactobacillus* en las que se han expresado dos lecitinas inhibitorias del VIH que son actinohivina (AH) y grifitsina (GRFT). Debido a que en la flora vaginal predominan los lactobacilos favorece su uso como vehículo para producir microbicidas contra el VIH, aunque se requiere más investigación y desarrollo.⁽⁵⁰⁾

CONCLUSIONES

En los últimos años se ha avanzado mucho en la lucha contra el SIDA pero aún queda un largo camino por recorrer para erradicar la pandemia. Es muy importante educar a la población en materia de salud y continuar investigando métodos que eviten nuevos contagios.

Los microbicidas vaginales con antirretrovirales son una opción prometedora en esta lucha. Los que mejores resultados han demostrado son los inhibidores de la retrotranscriptasa, aunque aún se sigue estudiando la formulación ideal. Dicha formulación debe ser segura, eficaz, económica, fácil de usar y dotar de independencia a la mujer.

El problema en la mayoría de los microbicidas expuestos es que no son efectivos si la adherencia es baja, por lo que se deben intensificar los esfuerzos en desarrollar formas farmacéuticas de liberación prolongada que sean aceptadas por las mujeres y no requieran una aplicación diaria. Aún así hay altas expectativas en los nuevos sistemas que se están desarrollando, lo que nos da un futuro esperanzador a nivel mundial.

BIBLIOGRAFÍA

1. Santana A, Domínguez C, Lemes A, Molero T, Salido E. Biología celular y molecular del virus de inmunodeficiencia humana (VIH). Rev Diagnóstico Biológico. 2003;52(1):7-18.

2. Linares M, Hultell M, Stafström S. The effect of lattice dynamics on electron localization in poly-(para-phenylenevinylene). Synth Met. 2009;159(21–22):2219–21.
3. Lamotte Castillo JA. Infección-enfermedad por VIH/SIDA. Medisan. 2004;8(4):49-63.
4. de Goede AL, Vulto AG, Osterhaus ADME, Gruters RA. Understanding HIV infection for the design of a therapeutic vaccine. Part I: Epidemiology and pathogenesis of HIV infection. Ann Pharm Fr. 2014;73(2):87–99.
5. Documento de consenso de Gesida/Plan Nacional sobre el SIDA respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Plan de expertos de Gesida y Plan Nacional sobre el SIDA. Enero 2018. Disponible en: http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2018/01/gesida_TAR_adultos_v3-1.pdf (consulta: diciembre 2018).
6. de Goede AL, Vulto AG, Osterhaus ADME, Gruters RA. Understanding HIV infection for the design of a therapeutic vaccine. Part II: Vaccination strategies for HIV. Ann Pharm Fr. 2014;73(3):169–79.
7. Lozano F, Domingo P. Tratamiento antirretroviral de la infección por el VIH. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2011;29(6):455–65.
8. Barros T, Barreto D, Pérez F, Santander R, Yépez E, Abad-franch F, et al. Advance Computing Conference (IACC), 2014 IEEE International. 2014;10(1):86–94.
9. ONUSIDA. Un aids.org. 2018. Disponible en: <http://www.unaids.org/es> (consulta: diciembre 2018).
10. Hoja informativa — Últimas estadísticas sobre el estado de la epidemia de sida. Estadísticas mundiales sobre el VIH de 2017. Un aids.org. Disponible en <http://www.unaids.org/es/resources/fact-sheet> (consulta: diciembre 2018).
11. Día Mundial de la lucha contra el SIDA | UNICEF. Unicef.es. 2018. Disponible en: <https://www.unicef.es/noticia/dia-mundial-de-la-lucha-contra-el-sida> (consulta: diciembre 2018).
12. Nevárez-Sida A, Constantino-Casas P, García-Contreras F. Comparación de la eficiencia técnica de los sistemas de salud en países pertenecientes a la OMS. Econ Soc y Territ. 2007;VI(24):1071–90.
13. 90-90-90. Un ambicioso objetivo de tratamiento para contribuir al fin de la epidemia de sida. Junta Coordinadora del Programa de ONUSIDA. Un aids.org.2018. Disponible en: http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/90_90_90_es.pdf (consulta: diciembre 2018).
14. UNAIDS DATA 2018. Un aids.org 2018. Disponible en: http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/un aids-data-2018_en.pdf (consulta: diciembre 2018).

15. Core epidemiology slides. Unaid.org. 2018. Disponible en: <http://www.unaids.org/en/resources/documents/2018/core-epidemiology-slides> (consulta: diciembre 2018).
16. Los jóvenes y el VIH/sida: una oportunidad en un momento crucial. Unaid.org. 2003. Disponible en: http://www.unaids.org/es/resources/documents/2003/20031007_youngpeoplehivaidson.pdf (consulta: diciembre 2018).
17. 2 millones de trabajadores sanitarios comunitarios africanos. Unaid.org. 2017. Disponible en: <http://www.unaids.org/es/resources/documents/2017/African2mCHW> (consulta: diciembre 2018).
18. Declaración Conjunta de las Naciones Unidas para poner fin a la discriminación en los centros sanitarios. Unaid.org. 2017. Disponible en: <http://www.unaids.org/es/resources/documents/2017/ending-discrimination-in-health-care-settings> (consulta: diciembre 2018).
19. La violencia contra mujeres y niñas incrementa la incidencia del VIH/SIDA | UNICEF. Unicef.es. 2018 Disponible en: <https://www.unicef.es/noticia/la-violencia-contra-mujeres-y-ninas-incrementa-la-incidencia-del-vihsida> (consulta: diciembre 2018).
20. La infancia y el VIH y SIDA - How does HIV/AIDS affect girls and women? Unicef.es. 2008. Disponible en: https://www.unicef.org/spanish/aids/index_hiv_aids_girls_women.html (consulta: diciembre 2018).
21. García Bernal R. Reducir la vulnerabilidad de las mujeres ante el VIH/sida: CAMPAÑA MUNDIAL, PRIORIDAD NACIONAL. Rev Gerenc y Políticas Salud. 2005;4(8):54–64.
22. Un nuevo informe de ONUSIDA indica que el 75 % de las personas que viven con el VIH conocen su estado serológico. Unaid.org. 2018. Disponible en: http://www.unaids.org/es/resources/presscentre/pressreleaseandstatementarchive/2018/november/20181122_WADreport_PR (consulta: diciembre 2018).
23. Ruiz C, Torres V, Cianelli R, Ferrer L. Microbicidas Metodo de Prevencion en VIH/SIDA Controlado por Mujeres. Hisp Health Care Int. 2009;7(1):35–48.
24. Ferrández JSR, Sesmero JMM. Pre-exposure prophylaxis for the prevention of HIV infection: a new prevention paradigm? Farm Hosp. 2016;40(3):219–224.
25. Rubincam C, Newman PA, Atujuna M, Bekker LG. “Why would you promote something that is less percent safer than a condom?”: Perspectives on partially effective HIV prevention technologies among key populations in South Africa. SAHARA-J: J Soc Asp HIV/AIDS. 2018;15(1):179–186.
26. 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.

27. Mahalingam A, Simmons AP, Ugaonkar SR, Watson KM, Dezzutti CS, Rohan LC, et al. Vaginal microbicide gel for delivery of IQP-0528, a pyrimidinedione analog with a dual mechanism of action against HIV-1. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(4):1650–60.
28. Van Damme L, Ramjee G, Alary M, Vuylsteke B, Chandeying V, Rees H, et al. Effectiveness of COL-1492, a nonoxynol-9 vaginal gel, on HIV-1 transmission in female sex workers: A randomised controlled trial. *The Lancet.* 2002;360(9338):971–77.
29. Fernández Romero J, Gil P, Ré V, Robbiani M, Plaglini G. Microbicidas para la prevención de infecciones de transmisión sexual: estado actual y estrategias para la evaluación preclínica de nuevos candidatos. *Rev Argent Microbiol.* 2014;46(3):256–68.
30. 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. *The Lancet.* 2010;376(9749):1329–37.
31. Rupp R, Rosenthal SL, Stanberry LR. VivaGel™ (SPL7013 Gel): A candidate dendrimer - microbicide for the prevention of HIV and HSV infection. *Int J Nanomedicine.* 2007;2(4):561–566.
32. Abdool Karim Q, Abdool Karim S, Frohlich J, Grobler A, Baxter C, Mansoor L et al. Effectiveness and Safety of Tenofovir Gel, an Antiretroviral Microbicide, for the Prevention of HIV Infection in Women. *Science.* 2010;329(5996):1168-74.
33. Singer R, Derby N, Rodriguez A, Kizima L, Kenney J, Aravantinou M, et al. The Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor MIV-150 in Carrageenan Gel Prevents Rectal Transmission of Simian/Human Immunodeficiency Virus Infection in Macaques. *J Virol.* 2011;85(11):5504-12.
34. Kenney J, Singer R, Derby N, Aravantinou M, Abraham CJ, Menon R, et al. A Single Dose of a MIV-150/Zinc Acetate Gel Provides 24 h of Protection Against Vaginal Simian Human Immunodeficiency Virus Reverse Transcriptase Infection, with More Limited Protection Rectally 8–24 h After Gel Use. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2012;28(11):1476–84.
35. Martín-Illana A, Cazorla-Luna R, Notario-Pérez F, Bedoya LM, Ruiz-Caro R, Veiga MD. Freeze-dried bioadhesive vaginal bigels for controlled release of Tenofovir. *Eur J Pharm Sci.* 2018;127:38–51.
36. 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. *N Engl J Med.* 2016;375(22):2121–32.
37. Ouattara LA, Barnable P, Mawson P, Seidor S, Zydowsky TM, Kizima L, et al. MIV-150-containing intravaginal rings protect macaque vaginal explants against shiv-rt infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(5):2841-48.

38. Smith JM, Rastogi R, Teller RS, Srinivasan P, Mesquita PMM, Nagaraja U, et al. Intravaginal ring eluting tenofovir disoproxil fumarate completely protects macaques from multiple vaginal simian-HIV challenges. *Proc Natl Acad Sci.* 2013;110(40):16145–50.
39. Vila Jato JL. *Tecnología Farmacéutica, Vol II: Formas Farmacéuticas. Síntesis* (Madrid). 1997.
40. 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.
41. Pereira LE, Clark MR, Friend DR, Garber DA, McNicholl JM, Hendry RM, et al. Pharmacokinetic and safety analyses of tenofovir and tenofovir- emtricitabine vaginal tablets in pigtailed macaques. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(5):2665–74.
42. Woolfson AD, Umrethia ML, Kett VL, Malcolm RK. Freeze-dried, mucoadhesive system for vaginal delivery of the HIV microbicide, dapivirine: Optimisation by an artificial neural network. *Int J Pharm.* 2010;388(1–2):136–43.
43. Mcconville C, Major I, Devlin B, Brimer A. Development of a multi-layered vaginal tablet containing dapivirine , levonorgestrel and acyclovir for use as a multipurpose prevention technology. *Eur J Pharm Biopharm* 2016;104:171–9.
44. Notario-Pérez F, Cazorla-Luna R, Martín-Illana A, Ruiz-Caro R, Tamayo A, Rubio J, et al. Optimization of tenofovir release from mucoadhesive vaginal tablets by polymer combination to prevent sexual transmission of HIV. *Carbohydr Polym.* 2018;179:305–16.
45. Rohan LC, Sassi AB. Vaginal Drug Delivery Systems for HIV Prevention. *AAPS J.* 2009;11(1):78–87.
46. 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.
47. Akil A, Devlin B, Cost M, Rohan LC. Increased Dapivirine Tissue Accumulation through Vaginal Film Codelivery of Dapivirine and Tenofovir. *Mol Pharm.* 2014;11(5):1533–41.
48. Gong T, Zhang W, Parniak MA, Graebing PW, Moncla B, Gupta P, et al. Preformulation and Vaginal Film Formulation Development of Microbicide Drug Candidate CSIC for HIV Prevention. *J Pharm Innov.* 2017;12(2):142–54.
49. Bender A, Schäfer V, Steffan AM, Royer C, Kreuter J, Rübsamen-Waigmann H, et al. Inhibition of HIV in vitro by antiviral drug-targeting using nanoparticles. *Res Virol.* 1994;145:215–20.
50. Petrova MI, van den Broek MFL, Spacova I, Verhoeven TLA, Balzarini J, Vanderleyden J, et al. Engineering *Lactobacillus rhamnosus* GG and GR-1 to express HIV-inhibiting griffithsin. *Int J Antimicrob Agents.* 2018;52(5):599–607.