



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

**FORMULACIONES VAGINALES PARA LA
PREVENCIÓN DEL SIDA II**

Autor: Ángela Roldán Martínez

Tutor: Roberto Ruiz Caro

Convocatoria: Junio 2016

RESUMEN

El VIH/SIDA se sitúa entre las enfermedades más devastadoras del mundo debido a su rápida propagación y al hecho de que afecta, principalmente, a personas jóvenes en sus años más productivos. Las mujeres, en especial las que viven en los países pobres en recursos, soportan cada vez con mayor intensidad el peso de esta epidemia, tanto como cuidadoras de las personas enfermas como por su mayor vulnerabilidad a la infección debido a motivos fisiológicos, económicos y sociales más acusados. En muchos países africanos, mujeres con edades comprendidas entre 15 y 24 años tienen tres veces más probabilidades de tener VIH que los hombres en ese rango de edad¹. Por este motivo, es necesario disponer de métodos de prevención que puedan ser controlados por las mujeres. La vía de investigación más prometedora es la de conseguir un microbicida basado en medicamentos antirretrovirales, dado que son muy específicos a la hora de actuar y por su elevada potencia. Además, permitirán obtener microbicidas que se usen con independencia del momento del coito, es decir, podrán aplicarse una vez al día o una vez al mes. Con los resultados disponibles hasta la fecha, hay que destacar el futuro prometedor de los microbicidas vaginales, que aunque necesitan la introducción de distintas mejoras, han demostrado una alta eficacia y seguridad como formulaciones para prevenir la transmisión sexual del VIH.

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

El VIH/SIDA sigue siendo uno de los problemas más graves de salud pública del mundo, especialmente en los países de ingresos bajos y medios.

Patogenia

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) pertenece al género de los *Lentivirus*. Se han identificado dos especies dentro de los *Lentivirus* que infectan a humanos, denominadas VIH-1 y VIH-2. El VIH-1 es el más extendido en el mundo. Ambos son capaces de disminuir el número de linfocitos CD4+ y ocasionar SIDA en personas infectadas aunque difieren en su historia natural. El VIH-2 posee una organización genómica similar al VIH-1 aunque con diferencias estructurales que van a influir de forma significativa en su patogenicidad y en su sensibilidad a los fármacos antirretrovirales, siendo menos patogénico y menos transmisible que el VIH-1, sobre todo en transmisión vertical madre-hijo². El VIH infecta a las células del

sistema inmunitario, alterando o anulando su función, con la consiguiente "inmunodeficiencia"³.

Fases clínicas y sintomatología

La infección aguda es la fase inicial de infección por el VIH. Suele manifestarse de 2 a 4 semanas después de que una persona ha contraído la infección por el virus. Durante esta fase, muchas personas tienen síntomas similares a los de la gripe, como fiebre, dolor de cabeza y erupción cutánea. En esta fase, el VIH se reproduce rápidamente y se propaga por todo el organismo. El virus ataca y destruye una clase de glóbulos blancos (linfocitos CD4) del sistema inmunitario que luchan contra la infección. El VIH se puede transmitir durante cualquier fase de infección, pero el riesgo es mayor durante la fase aguda.

La segunda fase es la infección crónica por el VIH (también llamada infección asintomática por el VIH o fase de latencia clínica). Durante esta fase de la enfermedad, el VIH sigue reproduciéndose en el cuerpo pero en concentraciones muy bajas. Sin tratamiento con medicamentos antirretrovirales, la infección crónica evoluciona a SIDA en un lapso de 10 a 12 años.

El SIDA es la fase final de la infección por el VIH. Puesto que el virus ha destruido el sistema inmunitario, el cuerpo no puede luchar contra las infecciones oportunistas (neumonía o tuberculosis) y el cáncer. Se diagnostica el SIDA cuando una persona con el VIH tiene un recuento de linfocitos CD4 inferior a $200/\text{mm}^3$ o una o más infecciones oportunistas o ambas cosas. Sin tratamiento, por lo general, las personas con SIDA sobreviven unos 3 años⁴.

Epidemiología

En 2014, 36,9 millones de personas vivían con el VIH. El número de personas con el virus sigue aumentando, en gran parte debido a que más personas en el mundo tienen acceso al tratamiento antirretroviral y, como resultado de ello, viven más y con más salud. Según datos de junio de 2015, había 15,8 millones de personas en tratamiento. Al mismo tiempo, pese a que las nuevas infecciones por el VIH han disminuido, todavía hay un número

inaceptablemente alto de nuevas infecciones por el VIH y de muertes relacionadas con el SIDA cada año. En 2014, alrededor de 2 millones de personas se infectaron con el VIH y 1,2 millones de personas murieron de enfermedades relacionadas con el SIDA¹.

Mecanismos de transmisión

El VIH puede transmitirse por las relaciones sexuales vaginales, anales u orales con una persona infectada, la transfusión de sangre contaminada o el uso compartido de agujas, jeringuillas u otros instrumentos punzantes. Asimismo, puede transmitirse de la madre al hijo durante el embarazo, el parto y la lactancia.

Tratamiento

No hay cura para esta infección, pero los medicamentos contra el VIH pueden evitar que evolucione a SIDA. Los principales motivos para iniciar el TAR (tratamiento antirretroviral) son la reducción de la morbilidad y mortalidad asociadas a la infección por el VIH, la recuperación y preservación de la función inmunológica, evitar el efecto nocivo de la replicación del VIH sobre posibles comorbilidades existentes y la prevención de la transmisión del VIH. Los fármacos antirretrovirales se pueden clasificar en función del momento del ciclo viral en que actúan⁵:

- Inhibidores de la entrada (IE) como Enfuvirtida o Maraviroc.
- Inhibidores de la transcriptasa inversa (ITI):
 - o Análogos a nucleósidos/nucleótidos (ITIAN) como Abacavir, Didanosina, Emtricitabina, Lamivudina, Estavudina, Zidovudina o Tenofovir.
 - o No análogos a nucleósidos (ITINN) como Efavirenz, Etravirina, Nevirapina, Rilpivirina o Dapivirina.
- Inhibidores de la proteasa (IP) como Atazanavir, Darunavir, Lopinavir, Fosamprenavir, Indinavir, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir o Tripanavir.
- Inhibidores de la integrasa (INI) como Raltegravir, Dolutegravir o Elvitegravir.

Las pautas recomendadas para el tratamiento inicial de la infección por el VIH-1 en el momento actual consisten en una combinación de tres fármacos que incluyan: 2 ITIAN + 1 ITINN, 2 ITIAN + 1 IP ó 2 ITIAN + 1 INI.

Actualmente no se dispone de ensayos clínicos sobre el tratamiento del VIH-2, pero se recomienda la combinación de 2 ITIAN + 1 IP ó 1 INI, ya que este virus presenta resistencia intrínseca a los inhibidores de la entrada y a los ITINN.

Cabe decir que es importante hacer una valoración individualizada del momento de inicio del TAR y de los FAR (fármacos antirretrovirales) que deben formar parte del régimen inicial, sopesando las ventajas e inconvenientes de cada una de las opciones. La disposición y la motivación del paciente son factores críticos a la hora de tomar la decisión de cuándo empezarlo.

Actualidad

Acelerar la respuesta al SIDA en los países de bajos y medianos ingresos podría evitar 28 millones de nuevas infecciones y 21 millones de muertes relacionadas con el SIDA entre 2015 y 2030, y ahorrar 24.000 millones de dólares anuales en costes de tratamiento del VIH. La respuesta al SIDA tiene una única prioridad para los próximos 15 años: poner fin a la epidemia de SIDA para el 2030. Para ello, ONUSIDA ha desarrollado un enfoque de respuesta rápida para alcanzar un conjunto de objetivos con plazos definidos hasta el año 2020⁴:

1. Que el 90% de todas las personas que viven con el VIH conozcan su estado serológico respecto al VIH, que el 90% de las personas que sepan que tienen la infección tengan acceso al tratamiento y suprimir la carga viral del 90% de personas en tratamiento.

2. Llegar a cero nuevas infecciones por el VIH entre madres y niños y que las madres sigan vivas y con buena salud.

3. Que el 90% de los jóvenes estén bien informados y concienciados para protegerse del VIH.

4. Que el 90% de la población de lugares con alta prevalencia tengan acceso a programas de prevención combinada del VIH y a servicios de salud sexual y reproductiva.

5. Que otros 27 millones de hombres en contextos de alta prevalencia se sometieran voluntariamente a la circuncisión médica.

6. Que el 90% de las poblaciones clave, como las trabajadoras sexuales, los hombres que tienen relaciones sexuales con otros hombres o los usuarios de drogas inyectables tengan acceso a los servicios de prevención combinada del VIH.

7. Que el 90% de las mujeres y las niñas no sufran desigualdades de género ni violencia de género, y reducir así el riesgo y el impacto del VIH.

8. Que el 90% de las personas que viven con el VIH, con riesgo de infectarse o que se ven afectadas por el virus informen no sufrir ningún tipo de discriminación.

9. Que la inversión económica mundial para la respuesta al SIDA en los países de bajos y medianos ingresos alcance al menos 30000 millones, con un aumento continuo de los niveles actuales de las fuentes públicas nacionales.

10. Que el 75% de las personas que viven con el VIH, con riesgo de infectarse o que se ven afectadas por el virus, y que sufren necesidades, se beneficien de una protección social que tenga en cuenta el VIH.

La mujer y el VIH

La ONU estima que más del 50% de los infectados por VIH son mujeres, de las cuales la gran mayoría vive en países en desarrollo, donde tradicionalmente tienen menos derechos legales y menos poder político que los hombres. Las mujeres subsaharianas son las más afectadas, comprendiendo las más jóvenes (18-25 años) el 75% de las nuevas infecciones. Las razones de este hecho se pueden asociar a normas socioculturales y barreras sociales, que posicionan al hombre como el sexo dominante en las relaciones. El comportamiento habitual de los hombres en estos países como la poligamia, el rechazo al uso de preservativos o la pasividad ante los consejos médicos junto con la falta de autoridad femenina a la hora de negociar sobre prácticas sexuales seguras aumentan el riesgo de contracción del VIH⁶. Por otro lado, los preservativos femeninos resultan difíciles de usar sin el conocimiento del hombre.

Los microbicidas vaginales están posicionándose como la mejor opción para la prevención de la transmisión del VIH, siendo diseñados específicamente para las mujeres. El término microbicida se refiere a sustancias químicas en estudio que podrían ser usadas vía vaginal y/o rectal para reducir el riesgo de infección por VIH, bien por la inactivación del patógeno a distintos niveles o por potenciar los mecanismos naturales de protección del cuello uterino y la vagina.

Podemos encontrar distintas presentaciones de los microbicidas, desde anillos vaginales que actúan durante semanas o meses, hasta cremas, geles, films y comprimidos que podrían usarse vía vaginal o rectal. Todas estas formas tienen muchas ventajas, pero también inconvenientes, por lo que los estudios siguen adelante para conseguir desarrollar un microbicida adecuado.

El objetivo es conseguir que se cumplan las características del microbicida ideal, este debe ser seguro, eficaz a largo plazo sin riesgo de crear resistencias, aceptado por las mujeres, estable a las condiciones vaginales/anales y de bajo coste. Logrando esto, nos encontraremos en un punto de inflexión en la lucha contra el SIDA.

OBJETIVOS

El objetivo principal de este trabajo es recopilar la información de la que se dispone actualmente acerca de las formulaciones vaginales para la prevención del SIDA, para analizar la evolución que han tenido en los últimos años y el estado actual de su investigación. Además, se pretende reafirmar la importancia de seguir investigando en este tipo de sistemas anti-VIH para lograr la formulación más adecuada y así, fomentando y facilitando su uso, conseguir frenar el avance de las enfermedades de transmisión sexual pudiendo, finalmente, acabar con el VIH/SIDA.

MATERIAL Y MÉTODOS

En el presente trabajo, se ha realizado una minuciosa revisión bibliográfica de publicaciones científicas a través de la búsqueda en diversas bases de datos online, como son: 1) PubMed, sistema de búsqueda desarrollado por el National Center for Biotechnology Information que permite acceder a los registros de MEDLINE y a revistas científicas especializadas en las ciencias de la vida y a libros; 2) Science Direct-Elsevier, gestor de acceso a revistas en formato electrónico; y 3) a través del consorcio al que está adherida la Universidad Complutense de Madrid. Además, se ha consultado en documentos específicos como la Guía GeSIDA 2016 y en páginas web institucionales como la de ONUSIDA, programa conjunto de la Organización de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA.

Tras una búsqueda inicial que recopilaba la situación actual del VIH, se localizaron una serie de estudios relacionados con sistemas vaginales para prevenir el SIDA. Para la selección se revisaron los abstracts, y en caso necesario los artículos completos, con la finalidad de decidir si la información estaba o no relacionada con el objetivo del trabajo. Todos estos estudios confirman la eficacia *in vitro* de los antirretrovirales, además de demostrar la actividad de las formulaciones mediante ensayos en animales, principalmente macacos, para los cuales se

usaron cepas simio-quiméricas del virus (SHIV). Aprobados dichos estudios, se procede a realizar los ensayos clínicos, en los cuales se analiza la seguridad y posibles efectos secundarios de las formulaciones. Los microbicidas más avanzados se encuentran en estudios de fase III como es el caso del anillo vaginal de Dapivirina.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Microbicidas no específicos

Surfactantes

Los surfactantes son sustancias simples que actúan reduciendo la tensión superficial del patógeno para que este muera antes de entrar en contacto con la mucosa vaginal. El primer producto sobre el que se ensayó fue el Nonoxynol-9 (N-9), el principal ingrediente de muchos productos espermicidas. Este compuesto había mostrado propiedades anti-VIH *in vitro*, lo que justificó el comienzo de un ensayo clínico de fase III usando el N-9 en un gel vaginal⁷. Sin embargo, los resultados de este estudio no tuvieron éxito, es más, se demostró que un uso frecuente del gel dañaba las barreras protectoras del epitelio vaginal, aumentando así el riesgo de infección⁸. De esta forma, se evidenció que cualquier irritación del epitelio vaginal por formulaciones microbicidas debía ser excluida antes de ser considerada para realizar cualquier estudio clínico⁹.

Modificadores del pH

Basándose en el hecho de que pH ácidos (< 4,5) inactivan el VIH, se propuso el estudio de geles ácidos, como el BufferGel^{®10}. Es un gel tampón capaz de mantener la acidez normal de la vagina en presencia de semen. Aunque seguros, no demostraron ninguna eficacia clínica¹¹.

Inhibidores de la entrada

Compuestos polianiónicos de larga cadena que habían demostrado *in vitro* bloquear la entrada del virus a las células diana¹¹, también fueron estudiados: Carraguard[®] o PRO2000[®]. Pero

estos, debido a su insuficiente potencia, tampoco mostraron eficacia clínica¹². Cabe decir, que actualmente se está valorando usar el gel de Carraguard® como vehículo en el que se incluyan fármacos antirretrovirales¹³. Por otro lado, otro polianión llamado VivaGel® se encuentra en estudio ya que ha demostrado actividad antiviral frente a VIH en animales, así como ser bien tolerado y seguro en humanos. Su principio activo es el SPL7013, un dendrímero creado mediante nanotecnología para mostrar actividad anti VIH¹⁴.

Otros inhibidores de la entrada actúan bloqueando las proteínas de superficie gp120 y gp 41 del VIH-1. El más importante de esta categoría es el CAP (acetato ftalato de celulosa). El gel de CAP al 13% demostró actividad frente a VIH-1 y VIH-2, además no se absorbía por el epitelio vaginal, por lo que su biodisponibilidad tópica era mayor, pero los ensayos clínicos con este gel se vieron interrumpidos debido a la irritación que causaba y a que producía un aumento del flujo vaginal¹⁵.

Otro agente capaz de unirse a la gp120 es la Cianovirina-N (CV-N). Esta es una proteína procedente de cianobacterias capaz de inactivar tanto el VIH-1 como el VIH-2 y el virus de la inmunodeficiencia de simios (SIV). Un estudio con este principio activo ha demostrado su eficacia al bloquear la infección por el VIH-1 en explantes ectocervicales humanos¹⁶. Para ello, se formularon geles con CV-N al 1% y al 2%, y en todos los casos demostraron su protección frente al virus en macacos, además de no producir ningún efecto adverso o citotóxico¹⁷.

En este punto, es importante mencionar que entre la microbiota vaginal se encuentra la bacteria *Lactobacillus jensenii* que tiene la capacidad de producir Cianovirina-N con elevada actividad anti VIH. Se han realizado estudios del género *Lactobacillus* con el objetivo de lograr que estos microorganismos modificados sean estables genéticamente, se adhieran y persistan en la mucosa vaginal y produzcan el compuesto de interés en concentraciones suficientes y sostenidas para inhibir al virus, sin afectar al balance normal de la microbiota vaginal¹⁸.

Tras desarrollar una cepa de *Lactobacillus jensenii* capaz de colonizar la vagina de ratones y de producir altos niveles de CV-N se realizaron, durante largos periodos de tiempo, diferentes estudios sobre macacos que concluyeron en que el uso de esta cepa no solamente es seguro, sino que además pueden tener un impacto positivo en el medio vaginal¹⁹.

Otro estudio reciente ha demostrado la eficacia de un comprimido vaginal con *L. jensenii* liofilizado ante la transmisión de una cepa simio-quimérica del VIH (SHIV-SF162P3). Se

administró uno y cinco comprimidos de liberación prolongada a distintos macacos, que liberaron durante 5 días. Se tomaron muestras a los 3, 14 y 21 días y se determinaron los niveles de *Lactobacillus*, el cual había colonizado al 83% de los macacos en 21 días. Los comprimidos mostraron suficiente estabilidad *in vivo* y, fueron capaces de soportar un mes almacenados a 37°C. Además, son muy cómodos de usar ya que pueden ser administrados por la propia mujer²⁰.

Aunque aún son necesarios muchos estudios sobre el tema, sin duda esta estrategia representa un paso importante en el desarrollo de un microbicida duradero y de bajo coste para bloquear la transmisión sexual del VIH en mujeres.

Microbicidas específicos

Son microbicidas formulados con fármacos antirretrovirales, que actúan de forma directa sobre el ciclo de multiplicación del virus. A continuación se exponen los distintos microbicidas formulados con inhibidores de la entrada, inhibidores de la transcriptasa inversa e inhibidores de la proteasa.

Inhibidores de la entrada

El Maraviroc pertenece a una clase terapéutica denominada antagonistas de los receptores CCR5. Es un fármaco aprobado para el tratamiento del VIH-1 con tropismo CCR5 en adultos. Actúa uniéndose selectivamente al co-receptor humano de quimioquinas CCR5, localizado en los linfocitos T, impidiendo la entrada en las células del VIH-1 y su multiplicación. Sin embargo, no es un fármaco activo en todos los pacientes ya que, en algunas personas, el receptor que media la entrada del virus a la célula es el CXCR4²¹.

Se han realizado distintos estudios para evaluar la eficacia como microbicida del Maraviroc. Los primeros ensayos se centraron en los geles tópicos de Maraviroc e hidroxietilcelulosa. Así, se administraron vía vaginal a macacos geles con distinta proporción de Maraviroc, comprobando posteriormente que el más efectivo era el que contenía Maraviroc al 3,33% (proporcionaba el 100% de protección contra altas dosis de SVIH-162P3). Tras medir las

concentraciones de Maraviroc en fluido vaginal y en plasma, se vio que su máximo se alcanzaba a la media hora y a las dos horas respectivamente de haber aplicado el gel²².

Con el objetivo de alargar el tiempo de permanencia del gel, se propuso el estudio de formulaciones de liberación prolongada. Se realizaron ensayos en macacos de anillos vaginales de silicona que incluían el fármaco micronizado y demostraron que, durante los 28 días de liberación, se conseguían concentraciones superiores a la concentración inhibitoria en el 50% de los casos (CI50) en el flujo vaginal. A pesar de ello, es necesario tener en cuenta que los factores que rodean al ciclo menstrual como la variación de niveles de hormonas, el aumento de flujo y los cambios en el epitelio vaginal pueden producir variaciones en la liberación del fármaco y, por tanto, modificar su eficacia²³.

Las últimas investigaciones con Maraviroc se centran en las fibras electrohiladas, que han mostrado ser útiles como sistema de liberación vaginal. Con el estudio realizado *in vitro* se analizó la eficacia y seguridad de fibras de etilcelulosa (en el centro) y polivinilpirrolidona (en la parte externa), las cuales demostraron ser capaces de liberar el fármaco con una fase rápida y otra sostenida. Además se comprobó que la formulación no era citotóxica, que resistía al ambiente húmedo, y que, la actividad del Maraviroc dispersado en estas fibras es igual a la del fármaco puro. Futuras investigaciones realizarán estudios *in vivo* y con otros microbicidas para analizar sus posibilidades²⁴.

Inhibidores de la transcriptasa inversa

Los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos a nucleósidos/nucleótidos fueron los primeros fármacos que demostraron actividad antirretroviral frente al VIH. Entre los distintos inhibidores de la transcriptasa inversa, el Tenofovir y la Dapivirina son los compuestos más estudiados y algunos de sus ensayos más importantes se exponen a continuación.

El Tenofovir bloquea la actividad de la transcriptasa inversa, impidiendo que el VIH pueda infectar a las células y replicarse, lo cual lo hace altamente eficaz. Las formulaciones microbicidas de Tenofovir ya han demostrado eficacia antiviral en modelos animales y actualmente se encuentran en ensayos clínicos de fase III. Además, un estudio con un gel de Tenofovir de administración vaginal ha demostrado que su administración no tiene una

citotoxicidad significativa en las concentraciones empleadas habitualmente como microbicida^{25,26}. También es importante el hecho de que previene la transmisión de madres a hijos, es de acción rápida y no se absorbe a vía sistémica, haciendo que los efectos adversos se reduzcan.

El estudio CAPRISA 004 (Centro para el Programa de Investigación del SIDA en Sudáfrica) evaluó la eficacia del gel de Tenofovir al 1% de administración precoital, y se observó que el producto reducía la infección por VIH en un 39%, mientras que la protección aumentaba al 54% si la mujer usaba el gel más frecuentemente²⁷. Además, se demostró que la eficacia del gel estaba directamente relacionada con la adherencia al uso de este, haciendo que la adherencia al tratamiento sea un factor clave, junto con el adecuado estado de la mucosa, para la eficacia del gel de Tenofovir²⁸.

Debido a la importancia de la adherencia, el Tenofovir también ha sido incluido en un anillo vaginal de liberación prolongada, usando el profármaco Tenofovir disoproxil fumarato. Así, se realizó un estudio aleatorizado con placebo en humanos en el que se evaluó la seguridad y la cinética del anillo vaginal en mujeres sanas y no expuestas a relaciones sexuales, 15 de ellas tratadas con el anillo con Tenofovir disoproxil fumarato y otras 15 con placebo. Tras realizar determinaciones de la concentración en el fluido vaginal durante los 14 días que se usó el anillo, se concluyó que es seguro, bien tolerado y capaz de liberar suficiente cantidad de fármaco como para proteger del VIH²⁹. Este hecho apoya que se sigan realizando modificaciones sobre esta formulación, ya que todavía se encuentra en una etapa temprana de desarrollo y evaluación.

También se están desarrollando comprimidos vaginales como una alternativa a los geles más barata y cómoda en su uso. Se ha evaluado la velocidad de disgregación de comprimidos vaginales de Tenofovir, de Emtricitabina y de la combinación de ambos tanto *in vitro* (con tejido ectocervical vaginal humano) como *in vivo* (sobre conejos), y comparándolos con el gel de Tenofovir al 1%. Se comprobó que la unión de ambos fármacos actuaba sinérgicamente acentuando su actividad anti VIH y reduciendo la capacidad de producir resistencias. La Emtricitabina es inestable en agua y a temperatura ambiente o superior, por lo que su formulación en forma de gel era inviable. Estos comprimidos vaginales actuaron de forma similar al gel de Tenofovir cuando se evaluó su farmacocinética *in vivo*. Además, la coformulación de Tenofovir y Emtricitabina no afectó a ninguna de sus farmacocinéticas. Un

ensayo en fase I para comprobar la seguridad y eficacia de estas formulaciones se está llevando a cabo, ya que representan un futuro prometedor como alternativa al gel³⁰.

La Dapirivina, un inhibidor de la retrotranscriptasa inversa no análogo a nucleótidos, inicialmente se estudió como fármaco de administración oral para el tratamiento de la infección por VIH, pero debido a su baja absorción, se pensó que podría funcionar como microbicida vaginal. Esta molécula es muy potente debido a su elevada vida media intracelular, pero su baja solubilidad hace que requiera gran cantidad de cosolventes³¹.

Se han realizado estudios con geles, *films* y anillos, siendo estos últimos los que más avances y expectativas de futuro han creado. En cuanto a los anillos, un ensayo aleatorizado doble-ciego en fase III se realizó con 2629 mujeres de edad comprendida entre 18 y 45 años en Malawi, Sudáfrica, Uganda y Zimbabue. Tras un análisis que excluyó los datos que reflejaban baja adherencia, se obtuvo que la incidencia de infección por VIH-1 en el grupo de Dapivirina fue un 37% más baja que en el grupo placebo. Así, el estudio concluye que el anillo vaginal con Dapivirina de liberación mensual reduce el riesgo de infección por VIH-1 en las mujeres africanas, con mayor eficacia en los subgrupos con mayor adherencia³².

Otro reciente estudio evaluó y comparó la seguridad, aceptabilidad y adherencia al uso del anillo mensual de Dapivirina con un anillo placebo en 280 mujeres sanas de cuatro países distintos del África subsahariana con edades comprendidas entre 18 y 40 años. Se llevó a cabo el estudio del uso del anillo durante un período de 12 semanas y la seguridad se evaluó mediante examinación pélvica, ensayos clínicos en laboratorio y efectos adversos. Los resultados obtenidos son muy esperanzadores ya que no hubo diferencias clínicas ni de seguridad entre ambos grupos de mujeres. Además el 96% de las mujeres informaron de que el anillo era cómodo de llevar y el 97% reportó que lo usarían en el futuro si su efectividad es finalmente probada. Con todo esto, si se prueba su seguridad y eficacia en ensayos a gran escala, el anillo vaginal de Dapivirina será un hallazgo muy importante para las mujeres en la prevención del VIH³³.

Por otro lado, también se están estudiando los *films* de Dapivirina al ser capaces de liberar fármaco eficientemente en la mucosa vaginal. El primer estudio realizado sobre humanos evaluó la seguridad, farmacocinética y farmacodinamia del *film* y también del gel, comparándolos con placebo. Se realizó sobre 61 mujeres sanas a las que se les administró, al azar, gel de Dapivirina al 0,05% o placebo a diario, o el *film* con 1,25mg de Dapivirina o

placebo durante siete días. Las mujeres señalaron el *film* como la formulación más cómoda y con menos pérdidas, pero al mismo tiempo más difícil de insertar que el gel. Aunque ambas formulaciones liberan suficiente concentración de Dapivirina como para bloquear el VIH *ex vivo*, es necesario una investigación más detallada y profunda³⁴.

Actualmente, se está estudiando un anillo que combina dos de los fármacos antirretrovirales ya vistos, la Dapivirina y el Maraviroc. Se trata de un anillo de silicona de tipo matricial, de liberación prolongada durante un mes. La importancia de este anillo se centra en la combinación de dos mecanismos distintos de acción para atacar al virus, la cual supone una mejor protección que un fármaco solo, además que ayuda a reducir las posibles resistencias a los antivirales³⁵. Se ha comprobado que el anillo es seguro, bien tolerado y aceptado por las mujeres, la Dapivirina se detectó en plasma, fluido vaginal y tejido cervical con baja absorción sistémica, mientras que el Maraviroc se detectó en fluido vaginal pero en muy poca cantidad en plasma. Por ello, se está tratando de reformular el anillo para aumentar la liberación de Maraviroc³⁶.

Inhibidores de la proteasa

El Darunavir es un inhibidor de la enzima proteasa que inhibe selectivamente la división de las poliproteínas Gag-Pol del VIH en las células infectadas por el virus, previniendo así la formación de partículas virales maduras e infecciosas³⁷. Aunque actualmente solo podemos encontrar el Darunavir en terapia oral, se está estudiando el desarrollo de un anillo vaginal flexible de larga duración (90 días) que contenga este inhibidor de la proteasa junto con otro antirretroviral, como la Dapivirina, para aumentar la potencia de la formulación³⁸. Un estudio realizado en macacos a los que se les administró un anillo vaginal con Dapivirina y Darunavir concluyó con que, a pesar de necesitar estudios más profundos, éste puede ser un buen microbicida de segunda generación³⁹.

CONCLUSIONES

Con lo expuesto en este trabajo, podemos concluir que a pesar de que hay un largo camino por delante, los microbicidas son una herramienta prometedora para prevenir la transmisión sexual del VIH y, por tanto, para mejorar la vida de muchas personas principalmente las que viven en países en desarrollo.

Es importante señalar a los microbicidas basados en inhibidores de la transcriptasa inversa como los que se encuentran en una fase más avanzada de desarrollo, así como los que mejores resultados han aportado hasta la fecha. En cuanto al tipo de formulación, las formas más estudiadas son los geles tópicos y los anillos vaginales, mientras que en pocos casos se considera el uso de comprimidos vaginales o *films*.

A largo plazo se podrían valorar otro tipo de microbicidas que actualmente están lejos de su aplicación clínica, bien porque se encuentran en fases más tempranas de desarrollo (tales como los inhibidores de la proteasa, los productos creados por nanotecnología o los electrohilados) o bien porque han surgido barreras que se deben superar (coste elevado, falta de adherencia o dificultad para mantener concentraciones sostenidas).

Nos encontramos ante un futuro muy esperanzador para la cura del VIH a nivel mundial, ya que cada vez estamos más cerca de conseguir el microbicida ideal.

BIBLIOGRAFÍA

1. AIDS by the numbers. Onusida. Disponible en: http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/AIDS_by_the_numbers_2015_es.pdf (consulta en marzo 2016).
2. Holguín A, Soriano V. ¿Cuántos VIH existen?. Med Clin (Barc) 1998; 110: 657-661.
3. VIH/SIDA Disponible en: http://www.who.int/topics/hiv_aids/es/ (consulta en marzo 2016).

4. Las fases de la infección por VIH. INFOSIDA. Disponible en: <https://infosida.nih.gov/education-materials/fact-sheets/19/46/las-fases-de-la-infeccion-por-el-vih> (consulta en marzo 2016).

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 (Actualización enero 2016). Disponible en: <http://www.gesida-seimc.org/contenidos/guiasclinicas/2016/gesida-guiasclinicas-2016-tar.pdf> (consulta en febrero 2016).

6. Domanska CA, Teitelman AM. Factors that affect acceptance of HIV microbicides among women. *Collegian* 2012; 19: 23-32.

7. Malkovsky M, Newell A, Dalglish AG. Inactivation of HIV by nonoxynol-9. *Lancet* 1988; 1: 645.

8. Shattock RJ, Rosenberg Z. Microbicides: Topical Prevention against HIV. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012; 2: a007385.

9. Antimisiaris SG, Mourtas S. Recent advances on anti-HIV vaginal delivery systems development. *Adv Drug Deliv Rev.* 2015; 92: 123-145.

10. Mayer KH, Peipert J, Fleming T, Fullem A, Moench T, Cu-Uvin S, et al. Safety and tolerability of BufferGel, a novel vaginal microbicide, in women in the United States. *Clin Infect Dis.* 2001; 32: 476-482.

11. Ramjee G. Microbicide research: current and future directions. *Curr. Opin. HIV AIDS* 5 (2010): 316-321.

12. Fletcher PS, Shattock RJ. PRO-2000, an antimicrobial gel for the potential prevention of HIV infection. *Curr Opin Investig Drugs* 2008; 9: 189-200.

13. 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* 2008; 372: 1977-1987.
14. 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: 561-566.
15. Lacey CJ, Woodhall S, Qi Z, Sawant S, Cowen M, McCormack S, et al. Unacceptable side effects associated with a hyperosmolar vaginal microbicide in a phase 1 trial. *Int J STD AIDS* 2010; 21: 714-717.
16. Tsai CC, Emau P, Jiang Y, Agy MB, Shattock RJ, Schmidt A et al. Cyanovirin- N inhibits AIDS virus infections in vaginal transmission models. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2004; 20: 11-18.
17. Tsai CC, Emau P, Jiang Y, Tian B, Morton WR, Gustafson KR et al. Cyanovirin-N gel as a topical microbicide prevents rectal transmission of SHIV89.6P in macaques. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2003; 19: 535-541.
18. Liu X, Lagenaur LA, Simpson DA, Essenmacher KP, Frazier-Parker CL, Liu Y, et al. Engineered vaginal lactobacillus strain for mucosal delivery of the human immunodeficiency virus inhibitor cyanovirin-N. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006; 50: 3250-3259.
19. Brichacek B, Lagenaur LA, Lee PP, Venzon D, Hamer DH. *In vivo* evaluation of safety and toxicity of a *Lactobacillus jensenii* producing modified cyanovirin-N in a rhesus macaque vaginal challenge model. *PLoS One* 2013; 8: e78817.
20. Lagenaur LA, Swedek I, Lee PP, Parks TP. Robust vaginal colonization of macaques with a novel vaginally disintegrating tablet containing a live biotherapeutic product to prevent HIV infection in women. *PLoS One* 2015;10: e0122730.

21. Celsentri®. Ficha técnica del medicamento. European Medicines Agency (EMA) Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000811/WC500022190.pdf (consulta en marzo 2016).
22. Malcolm RK, Forbes CJ, Geer L, Veazey RS, Goldman L, Klasse PJ, et al. Pharmacokinetics and efficacy of a vaginally administered maraviroc gel in rhesus macaques. *J Antimicrob Chemother.* 2013; 68: 678-683.
23. Malcolm RK, Veazey RS, Geer L, Lowry D, Fetherston SM, Murphy DJ, et al. Sustained release of the CCR5 inhibitors CMPD167 and maraviroc from vaginal rings in rhesus macaques. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012; 56: 2251-2258.
24. Ball C, Chou SF, Jiang Y, Woodrow KA. Coaxially electrospun fiber-based microbicides facilitate broadly tunable release of maraviroc. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2016; 63: 117-124.
25. Mayer KH, Maslankowski LA, Gai F, El-Sadr WM, Justman J, Kwiecien A, et al. Safety and tolerability of tenofovir vaginal gel in abstinent and sexually active HIV-infected and uninfected women. *AIDS* 2006; 20: 543-551.
26. Celum C, Baeten J. Tenofovir-based Pre-Exposure Prophylaxis for HIV Prevention: Evidence and evolving questions. *Curr Opin Infect Dis.* 2012; 25: 51-57.
27. Abdool Karim Q, 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. *Science* 2010; 329: 1168-1174.
28. Karim SS, Kashuba AD, Werner L, Karim QA. Drug concentrations after topical and oral antiretroviral pre-exposure prophylaxis: implications for HIV prevention in women. *Lancet* 2011; 378: 279-281.
29. Keller MJ, Mesquita PM, Marzinke MA, Teller R, Espinoza L, Atrio JM et al. A phase 1 randomized placebo-controlled safety and pharmacokinetic trial of a tenofovir disoproxil fumarate vaginal ring. *AIDS* 2016; 30: 743-751.

30. Clark MR, Peet MM, Davis S, Doncel GF, Friend DR. Evaluation of Rapidly Disintegrating Vaginal Tablets of Tenofovir, Emtricitabine and Their Combination for HIV-1 Prevention. *Pharmaceutics* 2014; 6: 616-631.
31. Di Fabio S, Van Roey J, Giannini G, van den Mooter G, Spada M, Binell A, et al. Inhibition of vaginal transmission of HIV-1 in hu-SCID mice by the nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor TMC120 in a gel formulation. *AIDS* 2003; 17: 1957-1604.
32. 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; Aceptado el 22 de febrero. En fase de publicación. doi: 10.1056/NEJMoal1506110.
33. Nel A, Bekker LG, Bukusi E, Hellström E, Kotze P, Louw C, et al. Safety, Acceptability and Adherence of Dapivirine Vaginal Ring in a Microbicide Clinical Trial Conducted in Multiple Countries in Sub-Saharan Africa. *PLoS One* 2016; 11: e0147743.
34. 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: 498-505.
35. Dapivirine-maraviroc ring. International partnership for microbicides. Disponible en: <http://www.ipmglobal.org/our-work/our-products/dapivirine-maraviroc-ring> (consulta en abril 2016).
36. Chen BA, Panther L, Marzinke MA, Hendrix CW, Hoesley CJ, van der Straten A, et al. Phase 1 Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Dapivirine and Maraviroc Vaginal Rings: A Double-Blind Randomized Trial. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2015; 70: 242-249.

37. Prezista[®]. Ficha técnica del medicamento. European Medicines Agency (EMA). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000707/WC500041756.pdf (consulta en abril 2016).

38. Darunavir ring. International partnership for microbicides. Disponible en: <http://www.ipmglobal.org/our-work/our-products/darunavir-ring> (consulta en abril 2016).

39. Murphy DJ, Desjardins D, Dereuddre-Bosquet N, Brochard P, Perrot L, Pruvost A, et al. Pre-clinical development of a combination microbicide vaginal ring containing dapivirine and darunavir. *J Antimicrob Chemother.* 2014; 69: 2477-2488.