



FACULTAD DE FARMACIA
Grado en Farmacia

**“FORMULACIONES
FARMACÉUTICAS DE
ADMINISTRACIÓN VAGINAL.”**

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Febrero 2020

Autor: Blanca Cambra Cerdá
Modalidad: Revisión bibliográfica
Tutor/es: Marta González e Isabel González.

ÍNDICE

RESUMEN.....	3
INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES.....	3
○ Patologías Vaginales	5
○ Enfermedades de Transmisión Sexual.....	10
OBJETIVOS.....	19
MÉTODOS Y MATERIALES.....	20
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	20
▪ Formulaciones de administración vaginal	21
a. Anillos Vaginales	21
b. Films	23
c. Óvulos	24
d. Geles	24
e. Hidrogeles	27
f. Cremas.....	27
g. Emulsiones.....	28
h. Nanopartículas.....	29
i. Liposomas.....	30
CONCLUSIÓN	32
BIBLIOGRAFÍA	33

RESUMEN

Esta revisión bibliográfica se centra en la vía vaginal como medio de administración de medicamentos. Actualmente es una vía muy explorada pero aún poco utilizada comparada con las más tradicionales como la oral. Es interesante el estudio de nuevas formulaciones de administración vaginal ya que suponen una gran ventaja, debido a su efecto a nivel local y sistémico, sin necesidad de primer paso hepático. La biodisponibilidad de esta vía dependerá del espesor del epitelio, composición del fluido y pH.

Aunque ya existen muchas formas farmacéuticas destinadas al uso vaginal como geles, cremas, espumas, óvulos y comprimidos, actualmente muchos grupos de investigación estudian algunas formas más novedosas para el tratamiento de infecciones o enfermedades de transmisión sexual como los anillos intravaginales en profilaxis del VIH o films. Los antibióticos, antifúngicos y antiinflamatorios son los principales medicamentos en el tratamiento de infecciones y/o inflamación vaginal.

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES.

El tracto reproductor femenino (TRF) está formado por el tracto reproductor superior, el cual consta de ovarios, trompas de Falopio y el útero y el tracto inferior compuesto por la vagina, el ectocérvix y los genitales externos. El cuello uterino es una porción estrecha del útero que termina en la vagina, en una protuberancia cónica denominada ectocérvix. Se encuentra cubierto de moco, secretado por células epiteliales en las glándulas endocervicales. El grosor y consistencia de la capa de moco dependerá de la fase del ciclo menstrual. (1)

La vagina, está descrita como un canal fibromuscular elástico que conecta el cuello uterino con el exterior. Tiene una longitud de entre 7 a 15 cm. Consta de una pared vaginal cuya estructura está formada por el epitelio, la capa muscular o media y la capa conjuntiva o profunda.

Las principales características de la vagina es la abundante irrigación gracias a la arteria uterina y vaginal, el alto contenido de las células epiteliales en glucógeno, una descamación continua, la presencia de una microflora formada principalmente por *Lactobacillus*, y los continuos cambios del grosor del epitelio, porosidad, pH y niveles hormonales según el ciclo de la mujer.

Una vagina sana mantiene un pH ácido, entre 3.5 y 4.5. Es importante que se mantenga un pH ácido para la absorción de fármacos, y se consigue gracias a la microflora. (2)(3)

La mucosa de las membranas de la vagina está formada por un epitelio estratificado no queratinizante escamoso, unido a una membrana basal. Este epitelio es de las principales barreras de permeabilidad.

Aún en ausencia de glándulas secretoras en la mucosa vaginal, se encuentra lubricada por una mezcla de fluidos del tracto superior, como el moco cervical, los fluidos endometriales y transudado de las paredes vaginales. El moco cervical puede designarse como tipo E o G. El tipo E está controlado por el dominio del estrógeno antes y durante la ovulación mientras que el tipo G lo está por el de la progesterona tras la ovulación, siendo este más dominante y espeso. (4)

El fluido vaginal está compuesto por 90%-95% de agua, ácidos grasos, mucinas, carbohidratos, urea, inmunoglobulinas, sales, albumina y otros componentes de menores cantidades.

También se puede encontrar las glándulas de Bartholin en ambos lados de la sección posterior de la abertura, que ayudan a la lubricación de la vagina y las glándulas de Skene con función similar. (5)

Cuando se administran fármacos por vía intravaginal el efecto puede ser local o sistémico. El sistema portal involucrado en la absorción de los fármacos son la vena hemorroidal media la cual desemboca en el plexo vaginal, este en la vena hipogástrica de ahí a la vena cava inferior y por último a la circulación general. Los fármacos enfocados a la terapia hormonal como el Estradiol, a la

anticoncepción y la infertilidad como la progesterona en el caso de este último, son los fármacos que presentan mayor efecto sistémico en la administración vaginal.

1. PATOLOGIAS VAGINALES

Las enfermedades vaginales como la vaginitis tienen una gran incidencia en la población durante la edad reproductiva. La vaginitis es una inflamación vaginal que suele estar causada por infecciones vaginales.

Las infecciones vaginales se distinguen según afecten al tracto reproductor inferior afectando a la mucosa vaginal y vulva o las infecciones que actúan sobre el tracto reproductor superior, consideradas más graves y que afectan al cuello del útero, trompas de Falopio y ovarios.

1. INFECCIONES VAGINALES

Las infecciones más comunes que producen una vaginitis son la Vaginosis Bacteriana (VB), la Infección por Levaduras, y la Tricomoniasis. A continuación, se hará una pequeña descripción de cada patología.

1.1 Vaginosis bacteriana

Es la causa más común de infecciones vaginales en mujeres durante la edad reproductiva y una de las más comunes del mundo.

La flora normal de la vagina está compuesta por diferentes bacterias, entre ellas la bacteria *Lactobacillus*, ésta produce ácido láctico, hidrógeno de peróxido y bacteriocinas que ayudan a mantener el pH de la vagina protegiéndola de infecciones. Cuando se produce un desequilibrio entre las bacterias de la vagina se produce una proliferación y un crecimiento excesivo de bacterias anaerobias, algunos de los patógenos anaerobios que crecen son especies de *Prevotella* y *Peptostreptococcus*, *Gardnerella vaginalis*, que aumentan sus concentraciones de 10 a 100 reemplazando a los lactobacilos protectores.

La *Gardnerella vaginalis*, bacteria responsable de la infección produce enzimas que degradan el gel que compone la capa protectora del epitelio cervical y vaginal.

La Vaginosis bacteriana se asocia a complicaciones en el embarazo, inflamaciones pélvicas, endometriosis, así como un aumento de la susceptibilidad en el contagio del VIH.

Los factores de riesgo más representativos en dicha infección son las duchas vaginales, el uso de dispositivos intrauterinos y el sexo alternado con personas aleatorias.

Los signos y síntomas más frecuentes tienen relación con la secreción vaginal, siendo ésta homogénea, grisácea en las capas de las paredes vaginales, maloliente y líquida. Suelen acentuarse cuando la secreción es más alcalina (tras el coito o las menstruaciones) (6)

El diagnóstico de la infección se puede realizar con diferentes métodos: i) Aislamiento de las bacterias asociadas a esta afección, como la *G. vaginalis*, pero tienen muy poca especificidad, ya que estas bacterias también están presentes en mujeres sin afección, aunque en un menor número. ii) Cambios bioquímicos asociados a la VB siendo más útiles en el estudio sobre patogénesis que en el diagnóstico clínico.

Dos de los métodos más utilizados en clínicas son Amsel y el frotis vaginal en tinción Gram; En el criterio de Amsel la presencia de tres o más de los siguientes criterios se considera evidencia de VB: apariencia típica de flujo en el examen vaginal, la descarga vaginal con pH 4.5, "prueba de olor" positiva tras la adición de potasio hidróxido en una muestra de secreción y por último células Clue en microscopía de tierra oscura de una solución salina húmeda.

La tinción Gram va seguida de una calificación o puntuación de los frotis teñidos con Gram, esto ofrece una alternativa al uso de los criterios compuestos ya que tiene la ventaja de un punto final más objetivo. Existe una división de los pacientes en dos grupos con VB o sin VB. Posteriormente

introdujeron una tercera división intermedia, lo que era una transición entre la flora vaginal normal y VB.

El método descrito por Ison y Hay permite una evaluación que proporciona una buena correlación con los criterios de Amsel para el diagnóstico de VB y también se correlaciona bien con otros métodos.

Consiste en un sistema de puntuación que sugiere cinco grados de flora:

- Grado 0: células epiteliales sin bacterias
- Grado I, flora vaginal normal (morfotipos de lactobacilos solo)
- Grado II, números reducidos de morfotipos de lactobacilos con una flora bacteriana mixta
- Grado III, solo flora bacteriana mixta, pocos o ausentes morfotipos de lactobacilos
- Grado IV, solo cocos Gram positivos.

Los grados 0, I, IV se encuentran en mujeres sin Vaginosis Bacteriana. El grado III es consistente en VB según lo diagnosticado por los criterios Amsel, por lo tanto, solo la flora de este grado es indicativo de VB (7)

El tratamiento indicado para la Vaginosis Bacteriana por el “Center for Disease Control and Prevention” (CDC) para mujeres con síntomas es el Metronidazol oral, Metronidazol gel intravaginal, Clindamicina crema intravaginal, Tinidazol oral, Clindamicina oral u óvulos intravaginales de Clindamicina. (8)

En algunos estudios se ha observado el uso de la Amoxicilina para el tratamiento de la vaginosis bacteriana. Actualmente este tratamiento no está en uso debido a las apariciones de bacterias resistentes a la ampicilina en personas con VB. (9)

La Vaginosis bacteriana en mujeres embarazadas se asocia a complicaciones en el embarazo como rotura de membranas temprana, partos prematuros (PTB) y endometriosis postparto. La CDC recomienda solo tratar a las mujeres si presentan síntomas con Metronidazol y Clindamicina oral. Los estudios realizados en el Metronidazol revelan que no existe efecto teratogénico en

ninguna de las fases del embarazo. Mientras que con la Clindamicina en crema si que se han observado efectos adversos relacionados como pesos bajos al nacer, infecciones neonatales cuando su uso es durante la semana 16-32 de gestación.

La recurrencia de la vaginosis bacteriana es muy común. El 69% de las mujeres tratadas con el tratamiento recomendado de metronidazol oral son recurrentes. Suele darse en periodos de niveles bajos de estrógenos y altos de pH. En un estudio realizado a 358 mujeres, tienes tasas de recurrencia mas altas aquellas mujeres que albergan *Atopobium vaginalis* junto con la *G.vaginalis*, que las mujeres que solo albergan la *G. vaginalis*. Los tratamientos recomendados por la CDC STI Treatment Guidelines no habiendo ninguno superior a otro son:

- Metronidazol en gel 2 veces a la semana durante 4 a 6 meses
- Metronidazol oral durante 7 días, seguidos de 21 días de tratamiento de 600mg de acido borico intravaginal, lo cual mostraba una tasa de curación del 88% al 92%.
- El uso de probióticos para reducir las recurrencias no es del todo concluyente. (8)

1.2 Candidiasis vulvovaginal.

Es la segunda causa más común de vaginitis después de la causada por bacterias anaerobias. La candidiasis vulvovaginal es una enfermedad micótica que afecta aproximadamente a un 75% de mujeres sanas durante sus años reproductivos y se asocia que un 40-45% tendrán episodios recurrentes.

Se hará una distinción entre candidiasis vulvovaginal complicada y no complicada teniendo en cuenta la frecuencia de episodios y los factores del huésped. La CVV no complicada es aquella que surge de forma esporádica o infrecuentemente, es una infección de baja a moderada, la etiología viene dada por la *Candida albicans* y se da en personas no inmunocomprometidas. Las CVV complicadas son las recurrentes, infecciones severas, cuya etiología viene

dada por *Candida no albicans*, y personas con diabetes incontrolada, embarazadas e inmunodeprimidas.

La *C. Albicans* afecta a un 85% - 90% de los casos y la *C. glabrata* al resto.

Los síntomas y signos que presenta son el prurito, sensación de quemazón, irritación vaginal y la dispareunia, los cuales, empeoran una semana antes de la menstruación. Estos síntomas serán mas severos en CVV complicadas. (8)

Los factores de riesgo más significativos según uno de los artículos incluidos son el uso de antibióticos de amplio espectro, embarazo, enfermedades inmunodeficientes como el VIH/SIDA, diabetes y el uso de dispositivos intrauterinos. (10)

Actualmente las formas de diagnóstico más utilizadas son las pruebas de autodiagnóstico y detección rápida. Matsui et al, desarrollaron un método inmunocromatográfico capaz de detectar la infección por *Candida* en 30 minutos. La prueba de autodiagnóstico consiste en la detección de antígenos de la *Candida* presentes en las muestras vaginales. La cual tiene una sensibilidad del 77%.

El tratamiento recomendado se diferencia según sea CVV complicada, recurrente o provocada por una *Candida no albicans*. Los síntomas no justifican la terapia, dado que mas del 20% de las mujeres tienen levaduras como parte de su microbioma natural.

En uno de los estudios donde participaban 18 mujeres con Candidiasis vulvovaginal provocada por una *Candida no albicans*, Hetticarachchi et al, descubrieron que el tratamiento con Anfotericina B 100mg y Flucitosina 1g en gel acuoso por vía intravaginal todas las noches durante 14 días daba resultados del 100% de curación. (8)

Las CVV recurrentes pueden estar causadas por *Candidas* resistentes al tratamiento, especies distintas de la *C. albicans*, y también puede estar

asociado a frecuentes terapias antibióticas, el uso de la píldora anticonceptiva oral y a estados inmunocomprometidos como el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y la hiperglucemia. La forma de tratamiento más utilizada requiere el inicio de tratamiento de inducción con antifúngicos seguida de un prolongado periodo de terapia de mantenimiento. A pesar de ser el recomendado existen muchas alternativas.

En mujeres embarazadas con CVV embarazadas hay una mayor recomendación de la medicina tópica, en lugar de la oral. IUSTI/OMS sugiere nistatina, JOGC, ACOG y FSRH recomiendan tratamientos externos como las cremas de Imidazol y todos están de acuerdo en disuadir el uso de Fluconazol oral debido a su asociación con la malformación congénita. (11)

Existen muchas discrepancias en cuanto al tratamiento de parejas, en los artículos incluidos, dado que algunos recomiendan el tratamiento de parejas, otros se abstienen y sugieren la abstención de relaciones sexuales hasta que ambos pacientes sean evaluados. Si que refieren estar más de acuerdo en que existe mayor riesgo de contraer el VIH.

2. Enfermedades de Transmisión Sexual (ETS)

Son enfermedades o infecciones que tienen la capacidad de transmitirse a través de las relaciones sexuales, ya sea de forma vaginal, anal u oral. Además de estas vías de transmisión, la infección también puede ocurrir en neonatos por transmisión intrauterina, durante el parto o a través de la lactancia. Al igual que también puede realizarse por vía sanguínea. Actualmente se encuentran entre las causas más frecuentes de morbilidad a nivel mundial y presentan un crecimiento acelerado en las últimas décadas. A pesar de existir mayor cantidad de información sobre prevención y tratamientos, se estima aproximadamente 19 millones de casos nuevos por año.

A continuación, se procede a la explicación de las infecciones de transmisión sexual con mayor prevalencia.

2.1 VIH

El Virus de Inmunodeficiencia Humana o VIH es un retrovirus que afecta al sistema inmunitario de las personas infectadas. Se trata de una enfermedad de transmisión sexual con tasas altas en nuevos diagnósticos. En España durante el 2019 las tasas fueron superiores a la media de la Unión Europea: 8,6/100.000 habitantes. La vía de transmisión por la que más personas se infectan continua siendo la sexual y afecta a grupos de personas entre los 25 y 39 años. (12)

Es un virus de ARN cuya replicación se realiza mediante un ADN intermediario que depende del ADN polimerasa o retrotranscriptasa. La transcriptasa inversa que posee el virus permite replicar y transcribir información genética de tipo ARN a ADN. A continuación, se integrará en la célula infectada y modificará su genoma.

El virus forma parte de la familia *Retroviridae*, esta a su vez se divide en varias subfamilias: La *oncoviridae*, y *lentiviridae*, son los únicos que pueden infectar a la especie humana. Los *Lentivirus*, afectan a las células causando su destrucción lenta y no presentan manifestaciones clínicas hasta la detección de un sistema inmune alterado. Dentro de este subgrupo, los que provocan enfermedad en los seres humanos son el VIH-1 y VIH-2. (13)

Las pruebas complementarias para la detección o evidencia del virus son la medición de la replicación viral. La carga viral determina la cantidad de ARN viral presente en un mililitro de sangre. Valores por encima de 10.000 copias apunta a una alta replicación viral y aumento de probabilidad en la progresión al SIDA. El objetivo de los tratamientos es conseguir una carga viral indetectable, es decir, entre 20-50 copias por mililitro. Esto dependerá del análisis que se realice.

Otra prueba complementaria es para medir el nivel inmunológico del huésped frente al virus realizando un recuento de leucocitos CD4. Un recuento normal se encuentra entre 500 a 1500 células por mm³. En personas infectadas por el virus, el recuento disminuye súbitamente por debajo de 200 células/mm³. (14)

El tratamiento antirretroviral (TAR) es el indicado para la infección del VIH. Se recomienda el inicio lo más pronto posible. Lo más común suelen ser combinaciones de medicamentos de toma diaria. En general el régimen de dicho tratamiento incluye 3 o más comprimidos de clases distintas.

Los tratamientos más novedosos y utilizados en la actualidad son las combinaciones de medicamentos en un solo comprimido, lo que mejora la adherencia y cumplimiento del paciente. Un ejemplo de esto es el Biktarvy®, una combinación de bictegravir, emtricitabina y alafenamida de tenofovir.

También existe el tratamiento PrEP (profilaxis preexposición). Consiste en tener el medicamento en sangre durante o después de una exposición de riesgo siempre y cuando no hayan pasado 72h. Algunos de estos tratamientos comercializados son Truvada® y Descovy®.

En la revisión bibliográfica realizada en este trabajo se han encontrado varios estudios sobre formas farmacéuticas de administración vaginal como PrEP contra el VIH, sobretodo enfocado a mujeres que debido a cuestión laborales, culturales o geográficas requieren de este tipo de dispositivos.

En uno de los estudios se evaluó el anillo intravaginal mensual (IVR) de Dapavirina. La Dapavarina es inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa. La clínica inicial implicó configuraciones de los reservorios del anillo, así como de las concentraciones de fármaco introducidos en el núcleo del anillo. El anillo fue bien tolerado y seguro. (15)

- TRICOMONIASIS

Es una de las enfermedades de transmisión sexual no viral mas común, se estima unos 370 millones de casos anuales en España, en edades comprendidas entre 15 y 49 años. La prevalencia de la *T.vaginalis* es del 3,1% entre las mujeres en edad reproductiva (14-49).

La *T.vaginalis* es un protozoo parásito anaerobio flagelado que se adhiere a las células epiteliales del tracto urogenital y libera sustancias citotóxicas que causan la inflamación y rotura del epitelio.

Los síntomas asociados pueden ser variables: el 64% a 90% de las personas infectadas pueden no tener síntomas. Los hombres tienden a tener menos síntomas que las mujeres por lo que pueden llegar a ser vectores asintomáticos para la infección. En mujeres se puede encontrar el organismo en la vagina, el cuello uterino, la vejiga o glándulas periuretrales. Los síntomas más destacados de las mujeres son secreciones vaginales malolientes, colores verde-amarillentos y espumosos en apariencia. Además de prurito con vulvitis y vaginitis, disuria y dispareunia, algunos pueden presentar manchas hemorrágicas, llamadas petequias, conocidas como Colpitis macularis “cuello uterino de fresa”.

Los métodos de diagnóstico más estudiados y tratados en los artículos incluidos en la revisión son: la prueba rápida de antígeno, la cual consiste en una tira reactiva de inmunoensayo que al entrar en contacto el frotis con los reactivos, esta cambia o no de color en función de la presencia de tricomonas. Esta prueba tiene una sensibilidad del 83% al 95% y una especificidad del 97%-100%.

Otra de las pruebas más sensibles que existen actualmente es la prueba de amplificación de ácido nucleico (“Nucleic Acid Amplification Test” NAAT), utilizando hisopos con muestra vaginal, así como con hisopos cervicales y de orina. La sensibilidad y especificidad de esta prueba es del 95% al 100%.

La prueba de montaje húmedo para visualización microscópica de la motilidad del parásito también está en uso, tiene una sensibilidad hasta del 65%. La visualización del parásito deberá ser dentro de los 10 primeros minutos tras la recolección para una mayor probabilidad de observar la motilidad.

Las pruebas de detección de Papanicolaou no se considerará diagnóstica debido a la baja sensibilidad para detectar la *T.vaginalis*.

El tratamiento recomendado para la *T.vaginalis* consiste en Metronidazol oral 2g una vez o 500mg dos veces al día durante 7 días. Presentan tasas de curación del 90%-95%. Otro medicamento recomendado es el Tinidazol 2g oral que presenta tasas de curación del 86%-100%.

Estos dos medicamentos son los únicos aprobados por la FDA en los Estados Unidos. También aprobados y recomendados en España.

Por otro lado, la infección por *T.vaginalis* en el embarazo se ha relacionado con partos prematuros. El tratamiento estará justificado en casos de pacientes sintomáticas e infección evidenciada con pruebas. Algunos estudios han demostrado beneficios y otros sin embargo, han demostrado tasas más altas de nacimientos prematuros en el grupo de mujeres tratadas, pero la mayoría de las revisiones están de acuerdo en el tratamiento de mujeres sintomáticas. El tratamiento en este caso sería el mismo que en mujeres no embarazadas, Metronidazol 2g, dado que numerosos metaanálisis han demostrado que no existe ninguna relación de malformaciones en el feto. (7)

- CLAMIDIA TRICHOMATIS.

Es la principal causante de ETS de etiología bacteriana en los países desarrollados. La incidencia varía sustancialmente de unos grupos de población a otros, por general es mas frecuente a partir de los 20 años, afecta mas a mujeres que a hombres y la presencia de ectopia cervical y el uso de anticonceptivos orales favorecen la transmisión. (16)

Las clamidias son un grupo de bacterias peculiar, cuyo ciclo vital transcurre en la parte interior de las células. Poseen ADN y ARN, ribosomas similares a los de las bacterias Gram negativas y pared celular, pero con un ciclo vital peculiar, ya que se encuentran en el interior de las células. A la forma contagiosa se le conoce como cuerpo elemental, la cual está adaptada a la vida extracelular. Cuando alcanza al huésped, se adhiere al epitelio columnar o transicional y penetra en las células mediante los fagosomas. En el interior de las células es cuando se transforma en el denominado cuerpo reticular, que está adaptado a

la vida intracelular, es aquí donde se producen repetidas divisiones binarias hasta que ocupan la mayor parte de la célula y adoptan una morfología peculiar conocida como inclusión, resistente a la acción de los lisosomas. Pasado el tiempo, los cuerpos reticulares que se encuentran en el interior de las inclusiones, se transforman en cuerpos elementales (forma contagiosa), por último, las inclusiones se rompen y liberan al exterior nuevos cuerpos elementales capaces de contagiar a otras células y otros huéspedes.

Existen tres especies de clamidias, el estudiado en esta revisión será la *Clamidia trachomatis*, la cual es patógena solo para el hombre y es la que produce infecciones fundamentalmente en los epitelios genitales y urinarios. (17)

Las principales infecciones producidas por *C.trachomatis* presentan manifestaciones clínicas similares a las que ocasiona la *Neisseria gonorrhoeae*, dichas manifestaciones son proctitis, conjuntivitis en ambos sexos, mientras que en mujeres produce bartolinitis, cervicitis, salpingitis y perihepatitis. (18)

Algunas de las infecciones derivadas de la Clamidia son:

- Enfermedad pélvica inflamatoria (EPI). La *C.trachomatis* provoca la mitad de los casos de EPI. La enfermedad se produce debido a la diseminación intraluminal del microorganismo por todo el aparato genital femenino. También puede afectar a las trompas de Falopio, en la mayoría de los casos siendo asintomáticas, producen una de las principales causas de infertilidad y de embarazos ectópicos en mujeres.

(19)

La *C.trachomatis* también afecta a mujeres gestantes y recién nacidos. Un 20% de mujeres gestantes presentan cervicitis normalmente asintomática, pero de fácil detección mediante el examen con espéculo. Una cuarta parte de los recién nacidos de madres infectadas pueden llegar a desarrollar conjuntivitis producida por el microorganismo, el cual puede manifestarse una o dos

semanas tras el nacimiento ocasionando abundante exudado purulento. El diagnóstico se realizará mediante estudios microbiológicos del exudado ocular.

Para el diagnóstico de las infecciones por *C.trachomatis* existen cuatro modalidades de pruebas microbiológicas. El examen microscópico directo tiene sensibilidad y especificidad limitada, por lo que actualmente está en desuso. Al igual que el aislamiento de cultivos celulares por su alto coste y sus considerables requerimientos tecnológicos.

La microinmunofluorescencia es una de las pruebas de diagnóstico más recomendada. Niveles altos de anticuerpo de tipo IgM frente a *C.trachomatis* detectados es una alta evidencia de infección por el microorganismo.

En los últimos años se han ido desarrollando varias técnicas de detección de antígenos como la inmunofluorescencia directa ligada a anticuerpos monoclonales específicos frente a antígenos de *C.trachomatis*. (20)

En la mayoría de las infecciones genitales utilizaremos Doxiciclina 100mg cada 12h durante una semana o bien Azitromicina 1g en una sola toma, ambas administradas oralmente. En las infecciones mas intensas como puede ser la EPI, puede emplearse Doxiciclina 100mg pero durante dos semanas o bien Eritromicina 500mg cada 6h durante dos semanas. Otra alternativa serían las fluorquinolonas como el Ofloxacino 300mg cada 12h.

El rechazo al tratamiento es excepcional dado que la *C.trachomatis* es susceptible a dichos antibióticos.

En mujeres embarazadas las tetraciclinas y las fluorquinolonas están contraindicadas, por tanto, se les recomienda el antibiótico Eritromicina, Azitromicina e incluso Amoxicilina 500mg cada 8h por vía oral durante 10 a 20 días. En recién nacidos suele emplearse Eritromicina a la dosis de 50mg/kg/día. (21)

En cuanto a la prevención, el diagnóstico y el tratamiento precoz es la mejor forma de evitar la transmisión. Actualmente no existe una vacuna autorizada para la infección humana por *C.trachomatis*. Se conocen hallazgos en las

células T de memoria que residen en los tejidos, estos proporcionan percepciones de los mecanismos de inmunidad protectora contra la infección. Por lo tanto, una vacuna para la prevención de la transmisión sexual necesitará desarrollar esas células T de memoria en el tejido, capaces de detectar la *C.trachomatis* entrante y desarrollar un sistema inmune local como respuesta para limitar la propagación de la infección. (16)(22)

- GONORREA (NEISSERIA GONORRHOEAE)

La *Neisseria gonorrhoeae* es el agente de la gonorrea. Se trata de una infección de transmisión sexual, la cual, según estima la OMS afecta a unos 78 millones de personas de entre 15 y 49 años. En caso de no tratar la infección, esta puede derivar en complicaciones como EPI, infertilidad y embarazos ectópicos.

N.gonorrhoeae es una bacteria típicamente colonizada que infecta el tracto genital en hombres y en mujeres, pero también se puede encontrar de forma adicional en la mucosa rectal y orofaríngea. Existe una mayor incidencia en hombres que en mujeres. Los síntomas en las mujeres suelen presentarse con menos frecuencia pudiendo provocar cervicitis gonocócica sintomática con un pequeño aumento en el flujo vaginal y muy raramente sangrado vaginal.

El principal problema que presenta el tratamiento de la gonorrea es el desarrollo de resistencias antimicrobianas. Los primeros antimicrobianos que se utilizaron fueron las sulfonamidas como Sulfatiazol y Sulfapiridina. Los gonococos demostraron una capacidad extraordinaria para desarrollar resistencias por lo que se recomendó una nueva terapia combinada con Trimetoprima a dosis altas, pero la población era poco sensible a este último medicamento. Posteriormente fue la penicilina la utilizada como tratamiento, desgraciadamente también desarrollaron a los años resistencias teniendo que aumentar la dosis 24 veces más de la inicialmente recomendada. El mecanismo de acción de los B-lactámicos consiste en inhibir la síntesis de las bacterias en la pared celular mediante la unión a las enzimas transpeptidasas.

La terapia actual de la gonorrea teniendo en cuenta el gran problema de las resistencias antimicrobianas de la población consiste en una terapia empírica. Éstas deben tener una alta eficacia, múltiples objetivos, no presentar resistencia cruzada con otro antimicrobianos, que presente diferentes mecanismos de acción para medicamentos incluidos en la terapia dual. (23) (24)

- VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (VPH)

El virus del papiloma humano (VPH) es el agente causal del 5% de los casos de cáncer en humanos, siendo necesario para el desarrollo del cáncer cervical y responsable de casos de cáncer de ano, vulva, vagina, pene y orofaringe.

La transmisión del virus se produce a través de las relaciones sexuales orales, vaginales o anales con personas que tenga el virus. Existen mas de 100 tipos de VPH los cuales tienen capacidad para infectar el área genital. La mayoría de las infecciones son asintomáticas, no reconocidas o subclínicas.

Diferenciamos los tipos de alto riesgo VPH 16 y 18, causantes de los cánceres cervicales, además de estar asociados con el cáncer anogenital en ambos sexos, cáncer de pene, vulva vaginal y anal.

Se estima que mas del 50% de las personas sexualmente activas se infectan al menos una vez en la vida.

Las pruebas de VPH están disponibles para mujeres mayores de 30 años que se someten a pruebas para la detección de cáncer de cuello uterino. Estas mismas pruebas no deben usarse en hombres y mujeres menores de 20 años, tampoco se recomienda su uso como prueba general de ETS. Consisten en la detección de ácido nucleico viral (ADN,ARN) o proteína de la cápside.

El tratamiento existente se dirige a las lesiones macroscópicas como las verrugas genitales o patológicas como las precancerosas. Generalmente desaparece espontáneamente y, por lo tanto, no es recomendable el uso de la terapia antiviral específica para erradicar el virus. Tampoco se recomienda tratamiento en ausencia de lesiones.

Actualmente existen muchas discusiones abiertas sobre las vacunaciones frente al virus del papiloma humano. Desde el año 2007, en España se comercializan 2 vacunas: bivalente (tipos VPH 16/18) y tetravalente (tipos VPH 6/11/16/18). Actualmente son 3 vacunas las comercializadas en España Gardasil, Cervarix y Gardasil 9. A parte de las anteriormente mencionadas también se encuentra la vacuna nonavalente (tipos VPH 6/11/16/18/31/33/45/52/58). Estos 9 tipos son los responsables del 90% de cánceres cervicales, del 82% de lesiones precancerosas anogenitales y del 90% de verrugas genitales.

Cualquiera de las vacunas descritas anteriormente puede administrarse niñas alrededor de los 12 años, aun que está permitido la administración en niñas de 9 años. Las niñas y mujeres de 13 a 26 años que no hayan recibido la vacuna también deben recibirla. (25) El periodo de vacunación se administran un total de 2-3 dosis de inyecciones, según la edad de vacunación y durará un total de 6 meses.

El beneficio es mucho mas alto si se administra antes del inicio de la actividad sexual. (26)(27)

La vacuna solo estará contraindicada, si se presentan reacciones alérgicas graves, o se padezca una enfermedad concomitante importante.(25)

OBJETIVOS

El principal objetivo de este trabajo es realizar una exhaustiva revisión bibliográfica con el fin de obtener estudios sobre las distintas formulaciones farmacéuticas de administración vaginal, así como las nuevas investigaciones en este campo. Pudiendo facilitar así el tratamiento de numerosas patologías vaginales que afectan a un alto porcentaje de la población mundial.

En concreto los objetivos específicos son:

- Determinar cuáles son las nuevas formas farmacéuticas que se utilizan por vía vaginal.
- Indicar qué ventajas se han obtenido con el uso de estas formas en el tratamiento de patologías locales.

- Determinar qué beneficio suponen las nuevas formas farmacéuticas en la prevención de enfermedades de transmisión sexual.
- Indicar qué formas farmacéuticas vaginales se utilizan para obtener un efecto sistémico.

MÉTODOS Y MATERIALES

Se ha procedido a realizar una búsqueda bibliográfica de publicaciones científicas relacionadas con las formulaciones de administración vaginal, ya que su estudio es el objetivo de este trabajo.

Para ello se han realizado búsquedas en las diferentes bases de datos de referencias bibliográficas y artículos de investigación médica realizando un análisis crítico de los estudios obtenidos.

Esas bases de datos han sido MEDLINE, a través de Pubmed, CochraneLibrary, NCBI, revistas científicas; Google Scholar, Science Direct-Elsevier.

Utilizando la palabras claves “Intravaginal” “drug” y “delivery” se obtuvieron un total de 1247 artículos, a los cuales se les aplicó los filtros: “Humans”, “10 years”, “Review”, “Adult 19+” “Female” y búsqueda de artículos en inglés y español, quedando un total de 9 artículos que fueron seleccionados.

La búsqueda se ha basado en artículos sobre las diferentes vías de administración para proceder a la comparación entre ellas y posteriormente profundizar en la intravaginal.

RESULTADOS

En este apartado se analiza la información obtenida durante la revisión bibliográfica en relación con las formulaciones farmacéuticas de administración vaginal y su relación con las patologías más comunes. Así como también se analiza las nuevas terapias en fase de estudio.

1. FORMAS FARMACÉUTICAS DE ADMNISTRACIÓN VAGINAL.

Existen diversas formas de dosificación que se usan en la administración vaginal para acción local y sistémica. Existen las formas líquidas como las soluciones, suspensiones y emulsiones, las semi-sólidas como los geles, cremas y espumas, más desarrolladas como microbicidas. Actualmente va disminuyendo el interés por estas debido a la mala adherencia. Por último, las formas sólidas como óvulos, comprimidos y anillos vaginales. Estos últimos junto con las formas más novedosas como los films y las nanopartículas se utilizan en periodos más largos de meses e incluso años. (4)

La administración vaginal de medicamentos puede mejorar la profilaxis y el tratamiento de muchas afecciones que afectan el tracto reproductivo femenino, incluidas las ETS, cáncer y las infecciones fúngicas y bacterianas. Sin embargo, presentan el desafío de lograr concentraciones locales sostenidas debido a la alta permeabilidad del epitelio vaginal y la alta probabilidad de expulsión de las formas solubles convencionales. Algunas de las complicaciones a las que deben enfrentarse estas formas son: una eliminación rápida y dilución de agentes activos aplicados tópicamente debido a los fluidos vaginales, difusión mínima a través del moco cervicovaginal y distribución inadecuada además de heterogénea. (28)(29)

a. ANILLOS INTRAVAGINALES.

Los anillos vaginales son dispositivos elastoméricos, flexibles en forma de anillo que proporcionan una liberación del medicamento de forma prolongada, sostenida (liberación del fármaco durante un periodo de tiempo prolongado) o controlada (velocidad de liberación) de sustancias por efecto local o sistémico. Están diseñados para auto insertarse y retirarse, colocándolos en el tercio superior de la vagina.

Existen diversos diseños de anillos vaginales:

- El diseño más sencillo consta de un fármaco sólido disperso en toda la matriz polimérica. Las tasas de liberación del fármaco serán proporcionales a la cantidad de fármaco y a la superficie del dispositivo.

La liberación del fármaco se realizará mediante permeación, la cual involucra la solución del fármaco dentro del polímero, la difusión de las moléculas de fármaco solubilizadas a través de la red de polímeros y la partición del fármaco en la vagina circundante. La cantidad de fármaco liberado disminuye con el tiempo a medida que el fármaco se acerca a la superficie del anillo.

- El diseño de “Sándwich” consiste en un polímero estrecho cargado de fármacos. Una capa ubicada debajo de la superficie del anillo colocada entre la capa no medicada y una membrana externa no medicada. Por tanto, la capa con fármaco se colocará cerca de la superficie, lo que proporciona tasas de liberación altas.
- Por otro lado, el diseño “Core” comprenden fármacos cargados en núcleos encapsulados por una membrana de polímero no medicada. Las tasas de liberación pueden modificarse cambiando el grosor de la membrana que controla la velocidad.

Entre otros muchos, se destacan los anillos de elastómero de silicona y los anillos de termoplástico. De los primeros decir, que la excelente biocompatibilidad entre los elastómero y sistemas de polimetilsiloxano (PDMS) ha llevado su uso a una amplia gama de dispositivos médicos. El primero en hacer uso de esta técnica fue el anillo de Nonoxynol-9.

Los anillos de termoplástico son una alternativa que surge a los anteriores. Los más comunes son poli(etileno acetato de vinilo) (pEVA) y segmentos de poliuretano (PU). Se forman por molde de inyección o extrusión continua en caliente. De los únicos comercializado hasta ahora es el NuvaRing® formado con pEVA.

Para el tratamiento de patologías, el anillo de Dapavarina es el único candidato a microbicida. La Dapavarina es un nucleósido inhibidor de la transcriptasa inversa. (15)

También se utilizan anillos vaginales de silastic de progesterona como anticonceptivo en periodos de lactancia postparto. La absorción del medicamento se realizará por vía sistémica, siendo esta una de las principales ventajas al evitar el primer paso hepático y los múltiples efectos que produce la progesterona por vía oral. (30)

b. FILMS.

Los films poliméricos delgados son productos ventajosos para la administración por vía vaginal. Esto es debido a su eficiente liberación del fármaco, sus propiedades bioadhesivas mejoradas, sus insignificantes pérdidas vaginales, su facilidad de inserción además del bajo coste y alta discreción. (31)

Existen dos métodos diferentes para la fabricación de un film:

1. La fundición con solvente: El principio activo se disuelve en una solución de polímeros y otros ingredientes con agua o etanol. Este material se extiende utilizando métodos de deposición de films añadida al disolvente en un rollo continuo. Los medios recubiertos pasan por el apartado de secado, el cual es similar a una cámara de convección para expulsar el disolvente. Finalmente, este se corta en forma de films y se empaqueta. Este método es ideal para films sensibles a la temperatura, ya que las temperaturas utilizadas son bajas.
2. Extursión de fusión en caliente: Consiste en materiales secos que se calientan y homogenizan por la acción del tornillo hasta que se funde y se mezclan. El material saldrá a través de la matriz plana, proporcionando el producto final. El inconveniente de este método son las altas temperaturas a las que se somete, ya que estas podrían causar degradación térmica.

Tras la administración intravaginal de un film (sin necesidad de aplicador adicional), este entra en contacto con el fluido vaginal. Los ingredientes se hidratan y forman un hidrogel que funciona como lo haría un producto de gel vaginal. Para que dicha formulación permanezca en el sitio de administración, el film deberá contener propiedades mucoadhesivas. Además, estarán también

compuestos por polímeros solubles en agua como óxido de polietileno, hidroxipropilmetilcelulosa, gelatina, pectina, entre otros. Estos polímeros se seleccionarán no solo por las características físicas si no también por la velocidad de disolución, la cual está inversamente relacionada con el peso molecular de los polímeros.

Actualmente existen muchos films patentados, para su uso como anticonceptivos, microbicidas y antimicrobianos. Un ejemplo es el estudio diseñado por Garg et al, un nuevo anticonceptivo antimicrobiano no citotóxico, para el cual se obtuvieron resultados como espermicida y como antimicrobianos frente a VIH y VHS. (32)

c. ÓVULOS

Los óvulos son preparaciones sólidas a temperatura ambiente, con forma ovoide o cónica, destinados a la administración de sustancias medicamentosas por vía vaginal. Tiene forma de bala y pueden utilizarse o no aplicadores.

Su preparación se realiza siguiendo los siguientes pasos: primero se trituran, se tamizan, se funden para poder mezclar, añadiendo los PA a un excipiente hidrodispersable como el glicerol-gelatina, gelosa, polietilenglicoles, e incluso a veces a excipientes grasos como manteca de cacao, glicéridos semisintéticos. Deben estar disueltos en una base apropiada que sea soluble o dispersable en agua, o que se funda a temperatura corporal.

Podemos diferenciar dos tipos de óvulos: los antisépticos y los astringentes. Los antisépticos se utiliza extracto seco de ajo y glicero-gelatina.

Los óvulos de Clotrimazol 100 mg o 500mg es un antimicótico de amplio espectro cuya principal indicación es la candidiasis vulvovaginal.(33)

d. GELES INTRAVAGINALES

Los geles intravaginales son matrices poliméricas semisólidas que comprenden pequeñas cantidades de sólidos, dispersos en líquido. (34)

Son deseables debido a la facilidad de aplicación, difusión y la comodidad para el paciente. Sin embargo, la mayor desventaja de estas formas en particular es que suelen adherirse mal y presentan fugas tras la administración.

En la formulación de los geles existe una alta relación de solvente/agente gelificante. El agente gelificante más utilizado es el Carbopol®. Cuando un solvente se dispersa en un agente gelificante se forma una estructura tridimensional coloidal, responsable de la resistencia del gel.

De las estructuras de gel que existen, la más utilizada es la bobina aleatoria. Los mecanismos de gelificación consisten en interacciones polímero-polímero y polímero-solvente. Al aumentar la concentración de polímero, la distancia entre las partículas se reduce y aumentan los enlaces cruzados reduciendo la movilidad y formando así el gel.

Debido a la principal desventaja que presenta esta forma de administración, los geles se formulan utilizando materiales mucoadhesivos, los cuales, pueden ser polisintéticos o naturales. Se observa una mayor adherencia con niveles de pH entre 5-6. La bioadhesión ocurre en diferentes etapas. Primero hay un contacto entre el bioadhesivo y la membrana. Luego se produce una interpenetración de las cadenas de ambos, y la interacción entre el bioadhesivo y el moco se explica a través del equilibrio entre las fuerzas de repulsión y atracción. Siendo estas últimas mayores. (35)

Para una buena aplicación del gel es importante los aplicadores que se utilizan. Deben garantizar una inserción efectiva en el cuerpo de la vagina. Para la mayoría de los productos se utiliza una jeringa de orificio, al cual se le atornilla el tubo con la preparación de gel. Otro tipo de aplicador son los precargados de un solo uso, como por ejemplo Canesten®.

Como la distribución del gel de manera homogénea es importante en la permeación sistémica, Omar et al, diseñaron un aplicador con múltiples aberturas que ayudan a la propagación del gel en la vagina. (4)

Otros factores importantes son los factores fisicoquímicos y fisiológicos, que pueden afectar a la liberación del fármaco de los geles. Los fisicoquímicos como la osmolaridad y el pH pueden afectar al transporte de la masa y la biodifusión. (35)

En un estudio, Owen et al encontró que la difusión del Nonoxynol- 9 en el moco cervical disminuía al disminuir el pH, mientras que si se reducía la concentración del fármaco la difusión disminuía con el aumento de la osmolaridad y el aumento del pH. (36)

Por otro lado, los factores fisiológicos que pueden afectar son el grosor de la pared vaginal, la presencia de mucosa cervical y los receptores del citoplasma.

Se puede encontrar diferentes tipos de geles a parte de los tradicionales, Como los que contienen materiales termogelificantes. Los materiales termogelificantes son soluciones poliméricas que experimentan una transición al calentarse a una temperatura entre 25°C y 37°C, generalmente se usa el poloxamer 407. Son de gran interés en la administración intravaginal ya que pueden fluir a través del aplicador antes de formar un gel viscoso en la vagina, esto mejora la retención en la cavidad vaginal. (4)

Existen formulaciones de geles para el tratamiento de algunas de las patologías vaginales más comunes. En varios ensayos se están estudiando los geles microbicidas para la prevención de enfermedades de transmisión sexual. Se investiga un gel de Tenofivir al 1% en ensayos clínicos de fase II.

En otros ensayos también se estudian geles anticonceptivos, como BufferGel® que se encuentra en fase II y III del ensayo clínico.

Otra formulación comercializada de gel es el Prepidil®/ Prostin E2, de dinoprostone, que contiene dióxido de silicio indicado para la maduración cervical. (4)

En uno de los estudios incluidos en la revisión, se procede al desarrollo de geles vaginales basados en microemulsiones con el objetivo de incrementar la bioadhesión del fármaco. Uno de ellos fue Clotrimazol junto con el polímero adhesivo de Carbopol® en un estudio in vitro, obteniendo como resultado una alta bioadhesión y actividad antifúngica en comparación con los perfiles comercializados de liberación controlada. El siguiente estudiado fue el Nitrato de Miconazol con policarbofilo con resultados similares al anterior. (37)

e. HIDROGELES

Los hidrogeles son polímeros reticulados hidrofílicos que se forman por la reacción de uno o más monómeros, interacciones de Van de Waals o por asociación de enlaces de hidrogeno entre las cadenas. Cuando estos hidrogeles, entran en contacto con el agua se hinchan y forman una red tridimensional insoluble. (38)

Se pueden encontrar diferentes tipos de hidrogeles, como los termosensibles. Los hidrogeles termosensibles experimentan cambios en las interacciones polímero-polímero y polímero-solución tras un cambio de temperatura provocando el hinchamiento y liberación del fármaco. Un ejemplo de hidrogel termosensible son los hidrogeles termosensibles de microbicidas, una forma efectiva para la prevención de la replicación y transmisión del VIH. Un ejemplo es el hidrogel termosensible de Tenofivir encapsulado en microesferas, utilizando excipientes como el Quitosano. Dicha formulación proporciona una doble acción adhesiva la del hidrogel y las microesferas. (39)

f. CREMAS

Para la formulación de cremas vaginales de administración vaginal se deben cumplir las siguientes características: que esten libres de parabenos y aromas, uso del aceite de oliva y del ácido oleico como potenciador de penetración, no causante de irritación.

Algunas de las preparaciones que pueden encontrarse para su uso en infecciones vaginales son: el Ketoconazol, un antifúngico indicado para tratar infecciones por levaduras y hongos. Esta se formulará con Ketoconazol 2%, metabisulfito sódico y crema que cumpla con las características anteriores.

En un estudio incluido en la revisión bibliográfica, se evaluó el efecto de la crema vaginal con clotrimazol al 1% y jengibre en el tratamiento de la candidiasis vulvovaginal, para una posterior comparación con la crema que solo contenía Clotrimazol. Los criterios de inclusión fueron personas de entre 25 y 35 años, casadas y con síntomas de candidiasis. El estudio se desarrolló con el objetivo de erradicar las resistencias que han ido surgiendo durante los últimos años y proporcionar una alternativa a los pacientes que no pueden utilizar azoles. El resultado final fue que la crema vaginal de jengibre y clotrimazol 1% era más efectiva que el Clotrimazol 1% solo. Los pacientes aseguraron la disminución de las quejas y mejora de candidiasis.(40)

2. EMULSIONES

La definición de emulsión responde a sistema disperso, estabilizado mediante la adición de un agente emulgente de dos fases inmiscibles donde tanto la parte interna como la externa son líquidas.

Las emulsiones pueden ser una alternativa a los geles por el inconveniente que tienen estos últimos, siendo sensibles a la dilución por acción de los fluidos biológicos, como el fluido vaginal, ya que pierden consistencia.

Se ha utilizado PA como Progesterona y Ciprofloxacino, siendo ambos muy utilizados en patologías femeninas, infertilidad y la enfermedad inflamatoria pélvica.

Se prepararon emulsiones de agua en silicona (W/S) con diferentes proporciones de fase orgánica (5-25%) para poder estudiar sus propiedades reológicas, mecánicas y mucoadhesivas.

La mucoadhesión es una característica importante en las aplicaciones tópicas de administración vaginal, por lo que se estudió las emulsiones mucoadhesivas primero en ausencia de flujo vaginal dando un resultado similar a las formas ya comercializadas y posteriormente el comportamiento que tenían con un fluido vaginal simulado. Este último, resultó tener capacidad para mantener la mucoadhesión aún en presencia de flujo. (41)

3. NANOPARTÍCULAS.

Las nanopartículas son partículas coloidales sólidas con un tamaño de 10 a varios cientos de nanómetros constituidas por polímeros naturales o sintéticos. Dependiendo del proceso de elaboración, pueden obtenerse dos tipos de estructuras: nanoesferas o nanocápsulas. Las primeras tienen estructura de matriz polimérica donde se encuentra el principio activo (PA). Las segundas el PA se encuentra en un núcleo de carácter oleoso rodeado de una cubierta polimérica. También puede darse que el PA este absorbido en la superficie del sistema nanoparticular.

Los métodos de preparación son numerosos y pueden agruparse según se realice la polimerización a partir de monómeros o bien aquellos que parten del polímero. La elección del método dependerá de las características del material y la solubilidad del PA. (42)

El desarrollo de formulaciones de administración de fármacos vaginales basadas en nanopartículas se ha centrado principalmente en la profilaxis previa a la exposición del VIH (PrEP). Las nanopartículas pueden proporcionar una liberación sostenida de fármacos microbicidas, necesario para mantener las concentraciones protectoras tanto en el momento de la dosificación como en el de la relación sexual. Las nanopartículas dan como resultado una absorción más controlada comparándola con otras formulaciones de administración vaginal.

Pueden diseñarse para contener múltiples modalidades, dirigirse a células específicas y tener actividad antimicrobiana intrínseca. Proporcionando una mejor distribución y mayor eficacia. La absorción se ve afectada por numerosos factores fisiológicos. En la vagina, además del epitelio en si, el moco cervicovaginal (CVM), compuesto principalmente de agua (90-95%) con glucoproteínas formadoras de gel, lípidos, proteínas solubles, enzimas y diversos factores inmunes, sirve como una barrera física que protege frente a infecciones. (28) (29)

Uno de los ensayos clínicos donde el gel de tenofovir al 1%, reduce el riesgo de infección de VIH, condujo a estudios donde detallaba las formulaciones de nanopartículas biodegradables cargadas con Tenofovir.

En un estudio Meng et al, desarrollaron nanopartículas con TFV formuladas con quitosano para maximizar así la mucoadhesión. Fueron bien toleradas *in vitro* por las células epiteliales vaginales y *Lactobacillus crispatus*. Sin embargo, no proporcionaban una distribución generalizada además de presentar una eliminación más rápida. (43)

Otro de los estudios, donde Yoo et al, informaban del desarrollo de nanopartículas sensibles al pH compuestas de Eudagrit® S-100, pudiendo demostrar así que la eficiencia de encapsulación en compuestos hidrofílicos era baja en comparación con los hidrófobos. (44)

En el año 2014 un estudio de investigación de la ciudad de México, desarrolló nanopartículas antimicrobianas o antimicóticas, para combatir infecciones vaginales. Las formas farmacéuticas intravaginales tradicionales presentan su principal desventaja en la incomodidad de administración, por eso este grupo de investigadores desarrollaron nanopartículas poliméricas de acetato ftalano de celulosa, microbicida que actúa contra algunos hongos, bacterias y virus. Las principales ventajas son: la capacidad de interactuar con la mucosidad, mayor tiempo de retención y la liberación de forma controlada.

Además del acetato de ftalato de celulosa, se buscó el uso de polímeros biodegradables como el ácido láctico y ácido poliláctico-co-glicólico. (45)

4. LIPOSOMAS

Los liposomas vaginales son vesículas esféricas de compuesto lipídico, formadas por bicapas fosfolípídicas alternadas con compartimentos acuosos. Las bicapas de fosfolípidos presentan sus partes hidrófobas enfrentadas con las hidrófobas de la otra capa, formando así una zona hidrófoba y consiguiendo una estructura concentrada alternada con compuestos acuoso, similar a la estructura de una micela con la diferencia de que la cavidad del liposoma contiene agua o solución acuosa de PA.

Podemos clasificarlos en: Plurilaminares o pluricompartimentales y unilaminares o unicompartmentales. El vehículo debe ser biodegradable, no tóxico, debe conferir protección a las sustancias activadas desde el lugar de administración hasta la biofase, donde se producirá la liberación del PA. Debido a la biocompatibilidad, estabilidad y versatilidad han sido de gran interés en varias terapias.

En un estudio incluido en la revisión, desarrollaron liposomas de Interferón alfa para el tratamiento de infecciones por el virus del papiloma humano. Así como también estudiaron el desarrollo de liposomas de lecitina de clotrimazol, metronidazol y cloranfenicol en el tratamiento de infecciones fúngicas. (41)

CONCLUSIONES

Tras realizar la revisión bibliográfica se puede concluir que:

1. Las nuevas formas farmacéuticas administradas por vía vaginal son un gran avance en el tratamiento local y sistémico de enfermedades vaginales. Las más investigadas y utilizadas son los films, las nanopartículas y los dispositivos como los anillos vaginales.
2. Tras la revisión bibliográfica se ha podido concluir que las principales ventajas que ofrecen dichas formulaciones respecto a las tradicionales son el aumento en la adherencia, ya que prolongan el tiempo de residencia en la cavidad vaginal, así como una liberación más controlada del fármaco.
3. La prevención y el tratamiento en las enfermedades de transmisión sexual es uno de los principales focos de investigación en esta área. Los dispositivos como los anillos vaginales, y las formulaciones en forma de film, han supuesto un gran avance en la profilaxis del VIH, así como en el tratamiento de este. Proporcionando protección a mujeres de mayor riesgo como las trabajadoras sexuales.
4. Las formas farmacéuticas de absorción sistémica más utilizadas son los anillos vaginales, la absorción la realizan a través de la vena hemorroidal media y su principal ventaja es que mantiene los niveles sistémicos estables durante un tiempo más prolongado.

Como conclusión, el avance de estas formas farmacéuticas para su uso a través de la vía intravaginal supone una gran ventaja tanto social como económica. Gracias al desarrollo de estas nuevas formulaciones el tratamiento de las enfermedades vaginales tanto infecciosas como las de transmisión sexual tendrá un nuevo enfoque con el principal objetivo de la prevención, tratamiento y seguridad de la mujer.

BIBLIOGRAFIA

1. Ghosh M. Secreted Mucosal Antimicrobials in the Female Reproductive Tract that are Important to Consider for HIV Prevention. *Am J Reprod Immunol* [Internet]. 2014 Jun [cited 2020 Jan 16];71(6):575–88. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/aji.12250>
2. (PDF) Effect of a medium simulating vaginal fluid on the growth and expression of beneficial characteristics of potentially probiotic lactobacilli [Internet]. [cited 2020 Jan 16]. Available from: https://www.researchgate.net/publication/237506519_Effect_of_a_medium_simulating_vaginal_fluid_on_the_growth_and_expression_of_beneficial_characteristics_of_potentially_probiotic_lactobacilli
3. Alexander NJ, Baker E, Kaptein M, Karck U, Miller L, Zampaglione E. Why consider vaginal drug administration? *Fertil Steril*. 2004;82(1):1–12.
4. Cook MT, Brown MB. Polymeric gels for intravaginal drug delivery. Vol. 270, *Journal of Controlled Release*. Elsevier B.V.; 2018. p. 145–57.
5. Chrétien FC, Berthou J. Crystallographic investigation of the dried exudate of the major vestibular (Bartholin's) glands in women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2007;135(1):116–22.
6. Vaginosis bacteriana - Ginecología y obstetricia - Manual MSD versión para profesionales [Internet]. [cited 2020 Jan 15]. Available from: <https://www.msdmanuals.com/es-es/professional/ginecología-y-obstetricia/vaginitis,-cervicitis-y-enfermedad-pelviana-inflamatoria-epi/vaginosis-bacteriana>
7. Keane F, Ison CA, Noble H, Estcourt C. Bacterial vaginosis. Vol. 82, *Sexually Transmitted Infections*. 2006.
8. Mashburn J. Vaginal Infections Update. *J Midwifery Women's Heal*. 2012 Nov;57(6):629–34.
9. Amaya-Guio J, Viveros-Carreño DA, Sierra-Barrios EM, Martínez-Velasquez MY, Grillo-Ardila CF. Antibiotic treatment for the sexual partners of women with bacterial vaginosis. Vol. 2016, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2016.
10. Vaginitis candidiásica - Ginecología y obstetricia - Manual MSD versión

para profesionales [Internet]. [cited 2020 Jan 15]. Available from: <https://www.msmanuals.com/es-es/professional/ginecología-y-obstetricia/vaginitis,-cervicitis-y-enfermedad-pelviana-inflamatoria-epi/vaginitis-candidiásica>

11. Matheson A, Mazza D. Recurrent vulvovaginal candidiasis: A review of guideline recommendations. Vol. 57, Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology. Blackwell Publishing; 2017. p. 139–45.
12. Vigilancia epidemiológica de la infección por el VIH: situación en la Unión Europea y en España, 2018. | Hernando | Boletín epidemiológico semanal [Internet]. [cited 2020 Jan 18]. Available from: <http://revista.isciii.es/index.php/bes/article/view/1100/1377>
13. AlcamK J, Alemany A, Doderó J, Llibre JM. Current situation of HIV research in Spain. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2018 Sep 1;36:26–30.
14. Pérez Pérez I, Gámez Sánchez D, Orozco González M, Miranda Reyes S, Pérez Sayas I. Active screening in patients with breathing symptoms in the Municipal Polyclinic. *MEDISAN*. 2010;14(2):0–0.
15. Malcolm RK, Edwards KL, Kiser P, Romano J, Smith TJ. Advances in microbicide vaginal rings. Vol. 88, *Antiviral Research*. 2010.
16. 12. RC421 B. ROCA. 2007.
17. Hammerschlag MR. The intracellular life of chlamydiae. *Semin Pediatr Infect Dis*. 2002;13(4):239–48.
18. Butler C. Are all genital *Chlamydia trachomatis* infections pathogenic? [12]. Vol. 81, *Sexually Transmitted Infections*. 2005. p. 187.
19. Wiesenfeld HC, Sweet RL, Ness RB, Krohn MA, Amortegui AJ, Hillier SL. Comparison of acute and subclinical pelvic inflammatory disease. *Sex Transm Dis*. 2005 Jul;32(7):400–5.
20. Tan HH, Chan R. Use of polymerase chain reaction on pooled cervical swabs to detect *Chlamydia trachomatis* infections in female sex workers in Singapore. *Singapore Med J* [Internet]. 2005 May [cited 2020 Jan 15];46(5):215–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15858689>
21. Lassus A, Juvakoski T. Treatment of uncomplicated genital *Chlamydia*

- trachomatis infections in males. *Scand J Infect Dis.* 1982;14(Suppl.32):169–72.
22. Yu H, Karunakaran KP, Jiang X, Brunham RC. Subunit vaccines for the prevention of mucosal infection with *Chlamydia trachomatis*. *Expert Rev Vaccines.* 2016 Aug 2;15(8):977–88.
 23. Costa-Lourenço APR da, Barros dos Santos KT, Moreira BM, Fracalanza SEL, Bonelli RR. Antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*: history, molecular mechanisms and epidemiological aspects of an emerging global threat. Vol. 48, *Brazilian Journal of Microbiology.* Elsevier Editora Ltda; 2017. p. 617–28.
 24. Unemo M, Bradshaw CS, Hocking JS, de Vries HJC, Francis SC, Mabey D, et al. Sexually transmitted infections: challenges ahead. Vol. 17, *The Lancet Infectious Diseases.* Lancet Publishing Group; 2017. p. e235–79.
 25. vacuna VIRUS PAPILOMA HUMANO | Comité Asesor de Vacunas de la AEP [Internet]. [cited 2020 Jan 18]. Available from: <https://vacunasaep.org/familias/vacunas-una-a-una/vacuna-virus-papiloma-humano>
 26. Infección genital por VPH - Enfermedades de transmisión sexual [Internet]. [cited 2020 Jan 15]. Available from: <https://www.cdc.gov/std/spanish/vph/stdfact-hpv-s.htm>
 27. Bosch FX, Moreno D, Redondo E, Torné A. Human papillomavirus nonavalent vaccine. Update 2017. *Semergen.* 2017 May 1;43(4):265–76.
 28. Sims LB, Frieboes HB, Steinbach-Rankins JM. Nanoparticle-mediated drug delivery to treat infections in the female reproductive tract: Evaluation of experimental systems and the potential for mathematical modeling. Vol. 13, *International Journal of Nanomedicine.* Dove Medical Press Ltd.; 2018. p. 2709–27.
 29. Ensign LM, Cone R, Hanes J. Nanoparticle-based drug delivery to the vagina: A review. Vol. 190, *Journal of Controlled Release.* Elsevier; 2014. p. 500–14.
 30. Warren MP. Vaginal progesterone and the vaginal first-pass effect. Vol. 21, *Climacteric.* Taylor and Francis Ltd; 2018. p. 355–7.

31. 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 Jun 1;12(2):142–54.
32. Cautela MP, Moshe H, Sosnik A, Sarmiento B, das Neves J. Composite films for vaginal delivery of tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine. *Eur J Pharm Biopharm.* 2019 May 1;138:3–10.
33. Hernández Gonzalo. CÁTEDRA DE CONTROL DE MEDICAMENTOS: FORMA FARMACÉUTICA SÓLIDA ÓVULO [Internet]. [cited 2020 Jan 19]. Available from: <https://controldemedicamnetoscastropatricia.blogspot.com/2015/05/forma-farmaceutica-solida-ovulo.html>
34. Shaikh R, Raj Singh T, Garland M, Woolfson A, Donnelly R. Mucoadhesive drug delivery systems. Vol. 3, *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences.* 2011. p. 89–100.
35. Justin-Temu M, Damain F, Kinget R, Van Den Mooter G. Intravaginal gels as drug delivery systems. *J Women's Heal.* 2004 Sep;13(7):834–44.
36. Ensign LM, Hoen TE, Maisel K, Cone RA, Hanes JS. Enhanced vaginal drug delivery through the use of hypotonic formulations that induce fluid uptake. *Biomaterials.* 2013 Sep;34(28):6922–9.
37. Bachhav YG, Patravale VB. Microemulsion-based vaginal gel of clotrimazole: Formulation, in vitro evaluation, and stability studies. *AAPS PharmSciTech.* 2009;10(2):476–81.
38. Gao W, Zhang Y, Zhang Q, Zhang L. Nanoparticle-Hydrogel: A Hybrid Biomaterial System for Localized Drug Delivery. *Ann Biomed Eng.* 2016 Jun 1;44(6):2049–61.
39. Tian W, Han S, Huang X, Han M, Cao J, Liang Y, et al. LDH hybrid thermosensitive hydrogel for intravaginal delivery of anti-HIV drugs. *Artif Cells, Nanomedicine Biotechnol.* 2019 Dec 4;47(1):1234–40.
40. Shabanian S, Khalili S, Lorigooini Z, Malekpour A, Heidari-Soureshjani S. The effect of vaginal cream containing ginger in users of clotrimazole vaginal cream on vaginal candidiasis. *J Adv Pharm Technol Res.*

- 2017;8(2):80.
41. Johal HS, Garg T, Rath G, Goyal AK. Advanced topical drug delivery system for the management of vaginal candidiasis. Vol. 23, Drug Delivery. Taylor and Francis Ltd; 2016. p. 550–63.
 42. Farmacéutica N. INSTITUTO DE ESPAÑA REAL ACADEMIA NACIONAL DE FARMACIA. 2006.
 43. Meng J, Sturgis TF, Youan BBC. Engineering tenofovir loaded chitosan nanoparticles to maximize microbicide mucoadhesion. In: European Journal of Pharmaceutical Sciences. 2011. p. 57–67.
 44. Yoo JW, Giri N, Lee CH. PH-sensitive Eudragit nanoparticles for mucosal drug delivery. Int J Pharm. 2011 Jan 17;403(1–2):262–7.
 45. Elabora la UNAM nanopartículas para atacar infecciones vaginales [Internet]. [cited 2020 Jan 19]. Available from: <https://salud.carlosslim.org/elabora-la-unam-nanoparticulas-para-atacar-infecciones-vaginales/>

