



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO
TÍTULO: PREVENCIÓN DEL VIH EN LA
MUJER SUBSAHARIANA

Autor: Cristina Santamaría Arellano

Fecha: Junio 2020

Tutor: María Dolores Veiga Ochoa

INDICE

Resumen	3
1 INTRODUCCIÓN	4
1.1 Historia	4
1.2 Transmisión y ciclo	4
1.3 Evolución de infección.....	5
1.4 Actualidad.....	6
2 OBJETIVOS	6
3 METODOLOGÍA.....	6
4 RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	7
4.1 Vacunas	8
4.2 Profilaxis por vía oral	8
4.3 Profilaxis de administración vaginal.....	9
4.3.1 Geles vaginales	10
4.3.2 Comprimidos vaginales.....	11
4.3.3 Films vaginales	12
4.3.4 Anillos vaginales	13
Nuevas estrategias: nanotecnología	14
5 CONCLUSIÓN	16
6 BIBLIOGRAFÍA	16

Resumen

El VIH o virus de la inmunodeficiencia humana es uno de los grandes problemas de la salud pública mundial, en 2018 se estimaron que 37,9 millones de personas convivían con este virus. Siendo 18,8 millones mujeres de 15 o más años a nivel global, y de éstos 12 millones son mujeres que se encuentran en África subsahariana.

Esta infección tiene como consecuencia el SIDA, síndrome de la inmunodeficiencia humana, que consiste en una bajada de las defensas naturales del cuerpo debido a la destrucción de los linfocitos. Si bien es cierto que existen terapias antirretrovirales para evitar el desarrollo del SIDA, este tratamiento no es curativo, además de que el VIH como cualquier otro virus adquiere resistencias a los tratamientos, por lo tanto, hasta el desarrollo de la vacuna o de un tratamiento curativo, la prioridad es evitar nuevos casos de infección y para ello hay que fomentar las medidas preventivas.

El riesgo de contraer este virus es mayor en países menos desarrollados; se estima que 6.000 mujeres jóvenes (entre 15 y 24 años) contraen la infección por VIH cada semana. En África subsahariana, cuatro de cada cinco nuevos casos de infección por VIH son mujeres con edades comprendidas entre 15 y 19 años. Por lo que hay que tomar medidas que sean aplicables a este colectivo de éstos de países para frenar la transmisión.

Por ello se han comenzado a investigar y elaborar diferentes métodos profilácticos frente al VIH tanto por vía oral, donde encontramos el primer fármacos aprobado y comercializado; como de administración vaginal de como los geles, los films, los comprimidos o los anillos vaginales.

Palabras clave: VIH, profilaxis, PrEP, mujer.

Abstract

Human immunodeficiency virus or HIV is one of the most challenging health public problems. In 2018, it was estimated that 37.9 million people are infected. Of those 37.9, 18.8 million are women of 15 years old or more. Of all that women, 12 million are placed in sub-Saharan Africa.

The HIV infection can develop in AIDS (acquired immunodeficiency disease syndrome). AIDS is a consequence of the decrease the natural defences of the body, lymphocytes. There are different treatments to prevent the development of AIDS, but this is a palliative treatment. It has not been developed a curative one so far. The big concern on the current treatment is the appearance of virus resistance. The priority nowadays on HIV infection is developing different methods to prevent the infection of the virus.

The risk of getting infected with HIV is higher in less developed countries. It is estimated that 6.000 young women (between the ages of 15-24) are getting infected each week. In sub-Sharan Africa, four out of five new HIV infection have between 15 and 19 years old. The different preventive methods that are being developed must being suited for this group in order to stop the spreading of HIV.

Being this infection so relevant, the research is focus on preventive methods (prophylactic). Presently there is an available one for oral administration, but there are more alternatives in vaginal administration such as gels, film, vaginal tablets o vaginal rings that are being tested.

Key words: HIV, prophylaxis, PrEP, women.

1 INTRODUCCIÓN

Las infecciones de transmisión sexual (ITS) son aquellas infecciones que se transmiten entre otras formas por medio de las relaciones sexuales (anales, vaginales u orales) y pueden ser causadas por bacterias, virus, hongos y protozoos (1).

Dentro de las ITS de mayor incidencia encontramos al **virus de la inmunodeficiencia humana o VIH**, un virus dentro de la familia *Retroviridae*, cuya característica principal es que su material genético se encuentra en forma de ARN (ácido ribonucleico) y que, mediante una enzima, retrotranscriptasa, sintetiza ADN (ácido desoxirribonucleico) usando como molde el ARN (2). Se diferencian dos tipos dentro del VIH, el VIH-1 que presenta una prevalencia mundial y el VIH-2 el cual se considera endémico de África Occidental (3).

1.1 Historia

Se considera que los primeros casos de infección por VIH se originaron en la República Democrática del Congo en 1920, aunque los primeros casos documentados de VIH se dieron en Estados Unidos en el 1981 y no fue hasta el año 1983 que en Francia se identificó el virus en el laboratorio.

En 1987 se aprueba el primer medicamento (zidovudina) para tratar a las personas infectadas por VIH (4). Aun así, a comienzos de la década de los 90 estaría expandido a nivel mundial (5). Este virus comenzó a propagarse en Estados Unidos en el colectivo homosexual, el cual no utilizaban preservativo ya se consideraba que éste era solo un método anticonceptivo, y no preventivo de infecciones de transmisión sexual.

Las infecciones por VIH se les asociaba por tanto a tres colectivos, denominado las “tres H”: homosexuales, heroinómanos y hemofílicos. Los homosexuales por los contactos sexuales de riesgo por no utilizar métodos barrera, los heroinómanos por compartir agujas para la inyección de la droga, es decir, había contacto sanguíneo y los hemofílicos cuyo tratamiento es la administración de un factor de coagulación, en aquella época se obtenía de las donaciones de sangre (a día de hoy es principalmente recombinado). En la actualidad, la transmisión heterosexual es la primera vía de infección (6).

A día de hoy, la infección no tiene cura. Según la OMS a finales de 2018 se estimaron que 37,9 millones de personas convivían con este virus. Siendo 18,8 millones mujeres de 15 o más años (7) (8).

1.2 Transmisión y ciclo

El VIH como ya se ha mencionado está clasificado dentro de las infecciones de transmisión sexual. Dentro de las vías de contagio se encuentra el semen y el líquido preseminal, los fluidos rectales, vaginales y, además, la sangre y la leche materna. Además, se puede diseminar si estos fluidos entran en contacto con membranas mucosas (dentro de la boca, pene, vagina o recto), tejidos dañado (raspado o cortado) o inyecciones en el torrente sanguíneo (9). También hay otras vías de contagio como puede ser la transmisión vertical o en el parto.

Una vez el virus entra en contacto con un nuevo huésped presenta el siguiente ciclo: (Imagen 1)

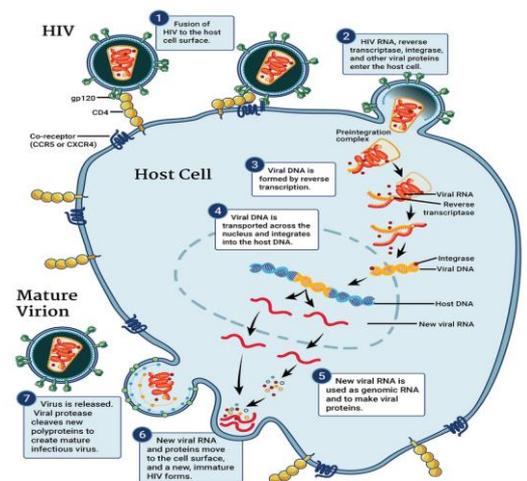


Imagen 1. Ciclo de multiplicación del VIH. (57)

- a. *Enlace o fijación*, las proteínas del VIH reconocen los receptores del linfocito CD4 y se unen.
- b. *Fusión*, el virus se fusiona con el linfocito e introduce su contenido, material genético y enzimas, al interior del linfocito.
- c. *Transcripción inversa*, una vez en el interior del linfocito, el VIH utiliza la retrotranscriptasa inversa para sintetizar ADN a partir de ARN, una vez se ha sintetizado el ADN vírico, éste difunde al núcleo del linfocito.
- d. *Integración*, una vez el ADN se encuentra en el núcleo, el VIH libera la integrasa para combinar el ADN vírico con el ADN del linfocito.
- e. *Multiplicación*, el VIH sintetiza proteínas víricas para generar más copias de sí mismo.
- f. *Ensamblaje*, el ARN vírico y las proteínas víricas sintetizadas salen a la superficie de la célula y se ensamblan como formando el VIH inmaduro (no infeccioso).
- g. *Gemación*, el VIH inmaduro se libera del linfocito infectado. Se libera una proteasa en el interior del virus, hidrolizando largas cadenas de proteínas en otras de menor tamaño dando lugar al virus maduro (infeccioso) (10).

El conocimiento del ciclo ha permitido detectar diferentes dianas para el desarrollo de fármacos contra el VIH y fármacos para la prevención de infecciones por VIH.

1.3 Evolución de infección

La infección consta de 3 fases: (Imagen 2)

- I. *Infección aguda por el VIH*. Se manifiesta a las 2-4 semanas de la infección. La sintomatología se asemeja a la de la gripe, dolor de cabeza, fiebre y erupción cutánea. El virus se multiplica con rapidez, destruyendo los linfocitos CD4 y se disemina por todo el cuerpo. En esta fase el sistema inmune trata de combatir la infección. Debido a la gran multiplicación del virus, su concentración en sangre es muy alta por lo cual el riesgo de transmisión en un contacto sexual sin protección es muy alta.
- II. *Infección crónica por el VIH*. El virus continúa multiplicándose, pero se encuentra en menores concentraciones, puede ser una fase asintomática. En esta fase, si se mantiene una correcta terapia antirretroviral, la carga viral en sangre es casi indetectable y, por tanto, de bajo riesgo de transmisión. Si la infección no es tratada correctamente, esta puede evolucionar a SIDA.
- III. *SIDA, Síndrome de la Inmunodeficiencia Adquirida*. Es la fase final y más grave de la infección por VIH. El sistema inmunitario está debilitado, esta condición se conoce como inmunodeficiencia, y no puede hacer frente a nuevas infecciones (enfermedades oportunistas) ni al cáncer. Se diagnostica como SIDA a una persona cuyo recuento de linfocitos CD4 es menor de $200/\text{mm}^3$ o si presenta ciertas enfermedades oportunistas. Una persona diagnosticada con SIDA tiene una carga viral en sangre elevada y tiene un alto riesgo de transmisión. Sin tratamiento una persona con SIDA sobrevive alrededor de unos 3 años (11).

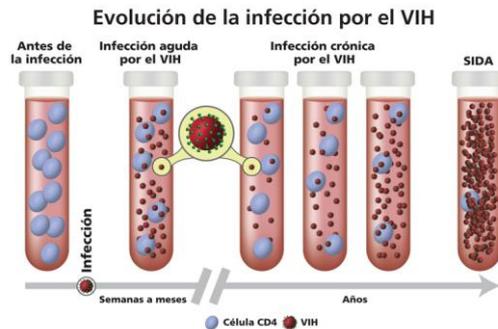


Imagen 2. Evolución de la infección por VIH

1.4 Actualidad

Los últimos datos publicados indican que a finales de 2018 había un promedio de 37,9 millones de personas conviviendo con el VIH en todo el mundo. De los cuales 1,7 millones fueron nuevas personas infectadas y 770.000 de personas fallecieron a causa de enfermedades relacionadas con el SIDA a nivel global (7).

Para evitar nuevos casos hay que evitar la infección y para ello hay que trabajar en la prevención o profilaxis. Uno de los métodos más efectivos y baratos para cualquier ITS es el uso de preservativo, sin embargo, en África subsahariana se estima que en 2015 serían necesarios 6 billones de preservativos masculinos, pero de los cuales solo 2,7 billones fueron distribuidos (12). Otros métodos preventivos dentro de la transmisión sexual incluyen la circuncisión masculina voluntaria, terapia antirretroviral preventiva y microbicidas vaginales (13).

A día de hoy, tanto la EMA (European Medicines Agency) como la FDA (Food and Drug Administration) han aprobado la comercialización de **Truvada®**, un comprimido de administración oral que tiene indicación tanto para el tratamiento como para la profilaxis de VIH (14) (15) (16).

Objetivos ONUSIDA

La Organización de Naciones Unidas se plantea el objetivo 90-90-90 para el año 2020.

- Que el 90% de personas infectadas conozcan su estado serológico.
- Que el 90% de diagnosticados reciban terapia antirretroviral continuada.
- Que el 90% de las personas con terapia antirretroviral consigan la supresión viral.

Estos objetivos se ven plausibles ya que en 2018 el 79% de personas infectadas conocía su estado serológico, de éstas el 78% tenían acceso a tratamiento y de éstas el 86% habían conseguido la supresión viral (7).

2 OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo de revisión bibliográfica es determinar la prevalencia de VIH en mujeres de la región de África subsahariana, los factores de riesgo de esta población frente a la adquisición del VIH y estudiar los diferentes métodos profilácticos que se están desarrollando para reducir la incidencia de infección por este virus.

3 METODOLOGÍA

La realización del trabajo se revisó en una revisión bibliográfica utilizando bases de datos científicas como PubMed, el servicio de la biblioteca de la UCM e información procedente la OMS, ONUSIDA y otras fuentes oficiales.

4 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

De los 37,9 millones de personas infectadas por VIH en el mundo, 18,8 millones son mujeres con 15 o más años de edad, y de éstas, 12 millones se encuentran en África subsahariana y oriental (Imagen 3) (17). El riesgo de contraer este virus es mayor en países menos desarrollados; se estima que 6.000 mujeres jóvenes (entre 15 y 24 años) contraen la infección por VIH cada semana. En África subsahariana, cuatro de cada cinco nuevos casos de infección por VIH son mujeres con edades comprendidas entre 15 y 19 años (7).

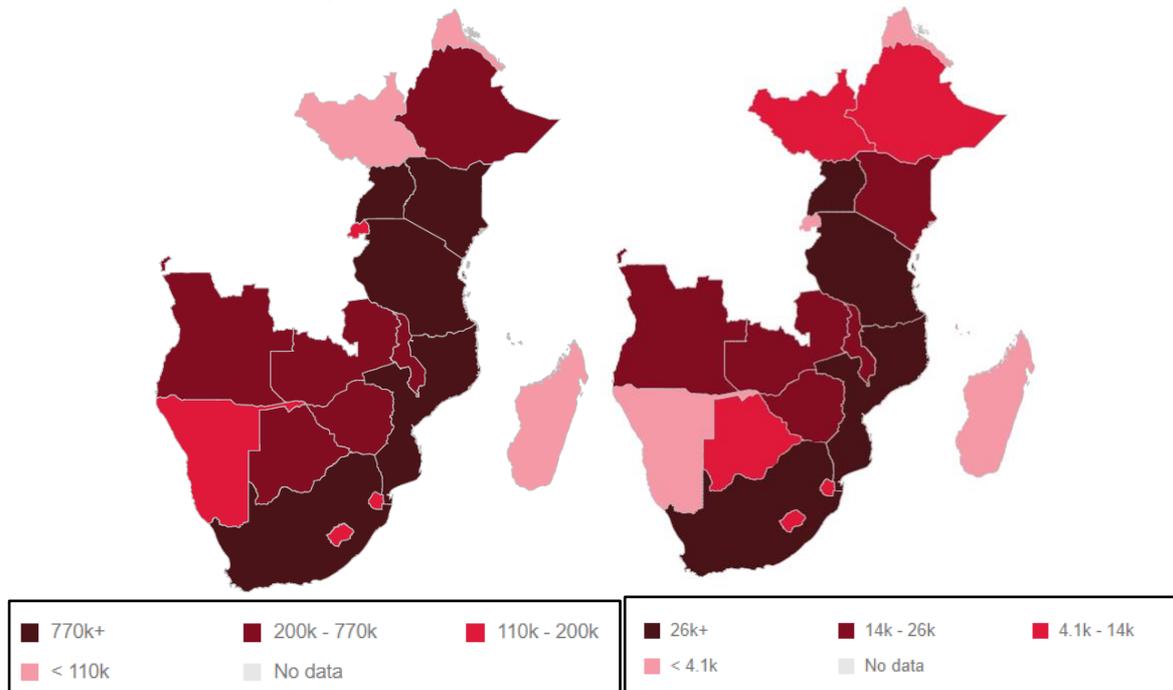


Imagen 3. Mujeres (+15 años) conviviendo con VIH [izquierda] y nuevos casos de VIH en mujeres (+15 años) [derecha] en África Subsahariana y oriental.

Las mujeres de África subsahariana presentan diversos factores de riesgo a la hora de infectarse por VIH. En estos países los hombres tienen poder sobre la mujer, esto conlleva a que la mujer tenga poca o nula capacidad en la toma de decisiones a la hora de mantener relaciones sexuales, donde el uso de preservativo es bajo, y el hecho de negociar su uso puede verse como símbolo de infidelidad por parte de la mujer o falta de confianza en la pareja. Esto da lugar a que generalmente el preservativo no sea utilizado. Además, es común en algunos de estos países la poligamia o las relaciones extramatrimoniales dando lugar a un gran número de parejas sexuales.

También hay factores económicos como la pobreza, que empuja a las mujeres al “sexo transaccional” donde obtienen dinero o comida a cambio de mantener relaciones sexuales con un hombre, normalmente de mayor edad, esto da lugar a que tenga o haya tenido diversas parejas sexuales. Esta situación de poder da lugar a que la persona, normalmente un hombre, imponga no utilizar medidas profilácticas como el preservativo.

A nivel educativo, se ha observado que, aunque las mujeres tengan conocimiento sobre el VIH, se ha perdido el miedo hacia éste ya que, gracias a la medicina, los infectados por VIH no mueren precozmente.

También hay que tener en cuenta, el estigma que presenta ser VIH-positivo donde la mujer puede perder a su pareja sentimental, que normalmente es la que presenta ingresos, dejándola en una situación de pobreza.

En conclusión, los factores que afectan a la mujer a la hora de adquirir VIH son múltiples y complejos y por tanto difíciles de abordar (18).

4.1 Vacunas

La OMS define como vacuna: “Cualquier preparación destinada a generar inmunidad contra una enfermedad estimulando la producción de anticuerpos. Puede tratarse, por ejemplo, de una suspensión de microorganismos muertos o atenuados, o de productos o derivados de microorganismos. El método más habitual para administrar las vacunas es la inyección, aunque algunas se administran con un vaporizador nasal u oral” (19).

Hay diferentes vacunas comercializadas como la vacuna de la gripe o la vacuna de la varicela. Las vacunas son unas de las medidas profilácticas más utilizadas, ya que requieren pocas dosis hasta conseguir un estado de inmunización para toda la vida. Además, su correcta utilización y expansión por el mundo da lugar a la erradicación de enfermedades como puede ser el caso de la viruela, erradicada en 1980 gracias a campañas de vacunación (20).

Por lo que la búsqueda de una vacuna efectiva contra el VIH es uno de los retos para intentar frenar esta pandemia. Ya en 1984, en Estados Unidos se proclamó el desarrollo de la primera vacuna contra el VIH, pero aun en 2020 una vacuna efectiva no ha sido desarrollada (21).

Los últimos datos publicados durante la realización de este trabajo constan de febrero de 2020. El ensayo clínico HVTN 702, se llevó a cabo en 14 lugares de Sudáfrica durante 18 meses en 5400 personas seronegativas con edades comprendidas entre 18 y 35 años. Esta vacuna mostró un buen perfil de seguridad, pero el ensayo se detuvo porque no mostró efectividad frente a la prevención del VIH (22).

Esto da lugar, a que mientras se desarrolle una vacuna efectiva contra el VIH se busquen otros métodos profilácticos para frenar la pandemia que es el virus de la inmunodeficiencia humana.

4.2 Profilaxis por vía oral

La vía oral es la vía más utilizada y normalmente es la preferida para la administración de fármacos. El único medicamento comercializado a día de hoy como PrEP (profilaxis pre-exposición) es Truvada® y presenta administración por vía oral.

Truvada® es un medicamento que presenta dos principios activos en su composición emtricitibina y fumarato de disoproxilo de tenofovir, ambos son análogos nucleosídicos inhibidores de la enzima retrotranscriptasa (23). Truvada está indicada tanto como medida profiláctica, pero que sea eficaz requiere una buena adherencia al tratamiento; como para el tratamiento de personas VIH positivas.

La necesidad de una buena adherencia para que sea efectivo como medida profiláctica está ligada a que, para conseguir las concentraciones terapéuticas, es necesario seguir la posología indicada de un comprimido al día. Un metaanálisis realizado en 2018 (24) observó que la profilaxis por vía oral tiene una eficacia superior al 90% pero que en mujeres de Sudáfrica estos valores no son tan concluyentes (debido a la falta de adherencia al tratamiento). Por otro lado, estudios farmacológicos

resaltan la diferencia de eficacia oral entre hombres y mujeres (25), esto es debido a que las concentraciones del fármaco en tejido vaginal es inferior a las concentraciones conseguidas en tejido rectal tras una sola dosis; en dosis repetidas la concentración máxima se alcanza más tarde en tejido vaginal que en tejido rectal y, en dosis a demanda, el fármaco perdura más tiempo en tejido rectal que en tejido vaginal. Por lo que concluyen que es necesario seguir realizando estudios para determinar la eficacia de profilaxis oral en el colectivo de mujeres sudafricanas (24), ya que aunque la eficacia de este fármaco esté demostrada, el hecho de tener una posología diaria puede suponer un problema en países de bajos ingresos (26).

Otro factor a tener en cuenta en la utilización de este fármaco es la aparición de resistencias, ya que se ha investigado la utilización de este fármaco como PrEP en personas recientemente infectadas con HIV-1 pero sin diagnosticar. En estos casos, se ha visto que las resistencias del VIH frente al fármaco aumentan, por lo que, para iniciar el tratamiento y su mantenimiento, hay que confirmar el estado serológico negativo del paciente. Un factor a tener en cuenta de este fármaco es cuando se deja de tomar, ya que se ha descrito una exacerbación de infecciones por hepatitis B en estos pacientes. Por lo que se recomienda en caso de dejar el tratamiento profiláctico, que se realice una monitorización de la función hepática. (27).

4.3 Profilaxis de administración vaginal

Si bien es cierto que la administración oral alcanza la concentración necesaria para prevenir la infección por VIH, diversos estudios muestran que la administración de fármacos en la zona vaginal alcanzan mayores concentraciones en este tejido. A este tipo de productos se les conoce como microbiocidas vaginales (28).

Las ventajas que presenta la administración de fármacos por vía vaginal son: (29)

- Una elevada superficie de absorción
- Gran irrigación tanto sanguínea como linfática
- No hay efecto de primer paso hepático
- Hay una baja actividad enzimática
- Gran permeabilidad del epitelio
- Facilidad de administración
- Fácilmente accesible en casos de retirada de la forma farmacéutica
- Indolora

Los inconvenientes que presenta:

- Absorción variable según los estímulos hormonales
- Solo está indicado para fármacos con una elevada potencia y amplio margen terapéutico
- Puede provocar irritaciones debido a la forma farmacéutica o al propio fármaco
- Posibilidad de la pérdida de la forma farmacéutica como consecuencia del movimiento

A día de hoy se han investigado con mayor profundidad las siguientes formas farmacéuticas para esta vía: geles, comprimidos vaginales, film y anillos.

Un estudio realizado en 2016 muestra las preferencias de mujeres frente a diferentes métodos: el 81% prefiere un implante, inyección o anillo vaginal, un 28% un film o supositorio, un 22% comprimidos por vía oral y en último lugar con un 16% los geles vaginales (30). Sin embargo, otro estudio de 2019 realizado en Sudáfrica y Zimbabue concluyó en la importancia de una gran variedad de métodos, ya que no había ninguno que destacase sobre los demás. Aun así, se reportó que el anillo tenía

una mejor adherencia que otros productos a demanda, aunque era el menos preferido en la mayoría de mujeres (31).

Microbiocidas vaginales

Los microbiocidas vaginales son agentes incorporados en una forma farmacéutica tópica que previenen las infecciones de transmisión sexual bien sea por muerte celular, inactivación celular, inhibición de la replicación viral, formación de una barrera física entre el agente patógeno y las células o aumentando los mecanismos de defensas naturales que se encuentran en el cérvix y la vagina (32).

Características de un microbiocida ideal:

- Adecuada penetración en mucosas y farmacocinética. Cuanto más lipófilo sea el compuesto con más rapidez penetra en la mucosa.
- Concentración, distribución y retención. Para obtener una concentración terapéutica hay que tener en cuenta las características físico-químicas (solubilidad, peso molecular, permeabilidad...), la formulación del medicamento, características de la vagina (pH, composición del fluido vaginal) y las posibles condiciones fisiopatológicas (presencia de semen, nivel hormonal u otras infecciones).
- Seguridad, no deben causar toxicidad en las concentraciones utilizadas. A su vez no debe interferir en la fertilidad ni ser teratogénico.
- Eficacia, debe demostrar que su uso previene la infección de VIH.
- Aceptabilidad, que las mujeres puedan utilizarlo de forma cómoda para mantener una buena adherencia.
- Eficacia a largo plazo, es importante no generar resistencias para la efectividad profiláctica.
- Bajo coste, las mujeres de mayor riesgo son aquellas en países con bajos recursos económicos (33).

4.3.1 Geles vaginales

Los geles son formas farmacéuticas semisólidas formadas por líquidos que adquieren la consistencia de gel utilizando un agente gelificante (34).

Uno de los primeros geles formulados como microbiocida fue Savvy gel® (con nonoxynol-9 como principio activo). Su mecanismo de acción recaía en su acción surfactante. Pero se tras diversos ensayos se demostró que no prevenía la infección por VIH.

A partir de este momento se cambió el uso de surfactantes por fármacos que impidiesen la entrada del virus a las células como Carraguard®, BufferGel® pero tampoco demostraron eficacia en la prevención de infección por VIH. Por lo que los fármacos que se buscaban son los que interaccionaban con el virus como polianiones (PRO 2000 o VivaGel®) que tampoco tuvieron resultados positivos *in vivo*.

El estudio CAPRISA 004, es un estudio que demuestra la efectividad de antiretrovirales como principios activos eficaces para formulaciones profilácticas. En este caso se usó tenofovir, un inhibidor nucleotídico de la transcriptasa inversa, donde la protección frente a VIH, usando geles con un 1% de tenofovir variaba entre 39-54% en función de la baja o alta adherencia al tratamiento respectivamente (35). Sin embargo, el estudio FACTS-001, un estudio clínico de fase 3, concluyó en que geles con un 1% de tenofovir no mostraban suficiente evidencia frente a la protección por VIH (36).

Otras formulaciones que están siendo investigadas contienen otro tipo de principios activos como son las lectinas, que son capaces de unirse a la glicoproteína

120 (gp120), dentro de estas lectinas se encuentra **Griffithsin (GRFT)** que proviene de un alga roja, o **cyanovirin-N (CV-N)** que proviene de una cianobacteria (37).

GRFT es una lectina de 121 aminoácidos que fue descubierta en el National Cancer Institute (NCI), y presenta un gran potencial como anti-VIH. Su mecanismo de acción consiste en evitar la entrada del virus a las células, esto es debido al bloqueo de gp-120 y gp-41. A nivel toxicológico no muestra toxicidad celular en dosis altas (38). El principal inconveniente es su precio, por lo que, por ello, se ha investigado en la expresión de esta lectina en microorganismos por tecnología recombinante para abaratar su coste (39). Se ha realizado en *Escherichia coli* y plantas de la familia *Nicotiana* (38).

CV-N es una lectina de 101 aminoácidos que proviene de *Nostoc ellipsosporum* una cianobacteria. Esta lectina fue descubierta en un screening de moléculas anti-VIH. Su estructura contiene cuatro cisteínas que pueden formar puentes disulfuro los cuales se han visto que son necesarios en su actividad anti-VIH. *In vitro* se ha estudiado que previene la fusión y la transmisión del virus de células infectadas a células sanas. Su actividad es también es debida por su unión a la gp-120 (40). Al igual que GRFT uno de los problemas de CV-N es la producción a gran escala, por lo que también se ha utilizado tecnología recombinante y se ha conseguido expresar en bacterias como *E. coli*, *Streptococcus gordonii*, *Lactobacillus jensenii*, en levaduras como *Pichia pastoris* y en diferentes plantas como la soja, el tabaco o el arroz (41).

Los geles presentan como ventaja que son de fácil aplicación por la mujer, además de que su fabricación a gran escala es más sencillo que otras formas farmacéuticas más complejas (32). Sin embargo, las desventajas que se han descrito son: que ocasiona pérdidas, otra desventaja también es la necesidad de un aplicador que lo hace más difícil de almacenar, transportar y disimular (42).

4.3.2 Comprimidos vaginales

Los comprimidos vaginales son formulaciones sólidas. Dentro de los comprimidos vaginales se pueden clasificar en dos grupos: los que se usan a demanda y se disuelven con rapidez o los que dan lugar a una liberación sostenida en el tiempo.

Para la disolución rápida de los comprimidos hay que tener en cuenta el uso de excipientes que lo favorezcan, como pueden ser disgregantes, agentes osmóticos o agentes formadores de poros; también hay que considerar el método de fabricación empleado. Podemos encontrar, por tanto, comprimidos fabricados por compresión directa o liofilizados.

Los comprimidos de compresión directa son los más similares a una forma farmacéutica oral como puede ser Truvada®. Se han ensayado comprimidos que contienen tenofovir y emtricitibina. Pero el tiempo de disolución de estos comprimidos en el tracto vaginal es más lento que los liofilizados. Sin embargo, otras formulaciones donde se utilizan profármacos de tenofovir junto a elvitegravir han dado resultados favorables en los resultados de eficacia, seguridad farmacodinamia y farmacocinética. Los liofilizados a diferencia de los anteriores son más porosos lo que va a dar lugar a una rápida disolución de estos en el tracto vaginal. El principal inconveniente de este método es el coste de producción. Los ensayos realizados también con tenofovir y elvitegravir dan resultados de disolución en menos de 30 minutos. Otros liofilizados que se están investigando son los que contienen GRFT junto a Carragen de los cuales aún no se han realizado ensayos clínicos de fase I pero han demostrado un buen perfil de seguridad para administración vaginal.

El segundo grupo dentro de los comprimidos vaginales son aquellos que presentan un perfil de liberación prolongado en el tiempo que permitan una acción de

días o incluso semanas. En este grupo encontramos los comprimidos con una matriz mucoadhesiva y comprimidos con liberación controlada por ósmosis.

Dentro de los comprimidos con matriz mucoadhesiva se encuentran ensayos de comprimidos que contienen dapivirina. La dapivirina es un fármaco inhibidor no nucleosídico reversible de la transcriptasa. Este principio activo se ha usado en otras fórmulas preventivas para el VIH con excelentes resultados, por lo que, se ha estudiado su uso en comprimidos vaginales. Los polímeros que se han utilizado para ellos son el quitosano, la pectina entre otros.

Los comprimidos regulados por osmosis son aquellos que presentan un polímero en su capa externa el cual contiene una capa semipermeable con orificios originados con un láser. Este tipo de comprimidos la liberación no depende del principio activo que presente si no del medio donde se administre. Pero al igual que los liofilizados es una forma farmacéutica costosa y de la cual aún no se han realizado suficientes ensayos para determinar su eficacia, los datos que hay publicados de un estudio piloto utilizando elvitegravir sugieren que la liberación vaginal puede ser de hasta una semana (43).

Las ventajas que presentan algunos de los comprimidos vaginales es la similitud que tienen con los comprimidos orales por lo que su producción a gran escala es sencilla, pero los comprimidos no están siendo muy exitosos debido a las desventajas que presenta como la sensación de pérdidas con gránulos no disueltos que son incómodos e interfieren en el acto sexual. (28). Mientras que los liofilizados o comprimidos de liberación prolongada presentan un coste muy elevado para su producción a gran escala.

4.3.3 Films vaginales

Los films son formulaciones farmacéuticas sólidas finas que una vez aplicadas en la mucosa vaginal liberan el principio activo incorporado en la matriz.

El primer film que se ha comercializado contiene nonoxynol-9 un espermicida. El cual se ha estudiado como profiláctico en la prevención por VIH, pero los resultados obtenidos concluyen que nonoxynol-9 no previene la infección por VIH u otras ITS estudiadas como la gonorrea o la clamidia (44).

Dapivirina es un fármaco no nucleosídico reversible inhibidor de la transcriptasa. Este fármaco es el que se está investigando para usarse en esta forma farmacéutica.

También se está empleando como principio activo tenofovir con polímeros mucoadhesivos capaces de permitir una liberación prolongada en el tiempo como el quitosano, la pectina y el locust bean (45).

También se han investigado film que contengan una combinación de principios activos. Se ha estudiado la combinación de EFdA (4'-etil-2-fluoruro-2'-desoxiadenosina), un inhibidor de la retrotranscriptasa y CSIC (5-cloro-3-fenilsulfonilido-2-carboxamida), un inhibidor no nucleosídico de la retrotranscriptasa. Esta combinación ha demostrado ser una combinación potencialmente eficaz para evitar la transmisión de VIH, además de mostrar en estudios *in vitro* un buen perfil de seguridad y compatibilidad con la microbiota vaginal (46).

Las ventajas de esta fórmula farmacéutica son el tamaño, la rápida disolución de la lámina una vez en contacto con la mucosa vaginal permitiendo así una rápida disposición del fármaco, además de no requerir de un aplicador (47). También el hecho de no dejar una sensación de producto en el tracto vaginal una vez aplicado y no presentar pérdidas (48).

Las desventajas que encuentra esta formulación son la posible irritación local, la posible influencia en el encuentro sexual y su producción a gran escala (47). Además de que la cantidad de principio activo que puede incorporarse en la lámina no puede ser superior al 50% de peso seco total, por lo que los principios activos utilizados deben ser potentes, es decir, que sean eficaces utilizando bajas dosis (48).

4.3.4 Anillos vaginales

El anillo vaginal es una forma farmacéutica sólida, donde el principio activo se libera de forma sostenida en el tiempo. Los anillos vaginales ya comercializados y conocidos son aquellos que previenen la concepción.

El anillo vaginal es una forma farmacéutica flexible de liberación sostenida o controlada en el tiempo en el tracto vaginal con efecto local o sistémico. Dentro de los anillos se encuentran dos tipos, los anillos que presentan el principio activo disperso a lo largo la matriz polimérica y los anillos tipo depósito que están diseñados para una liberación constante diaria.

Al igual que en otras formas farmacéuticas el primer principio activo utilizado fue el nonoxynol-9, el cual se dejó de utilizar tras demostrar que no es efectivo para prevenir la infección por VIH (49).

Al igual que en otras formulaciones, tenofovir es uno de los fármacos que se han estudiado para esta forma farmacéutica. Los anillos que contienen este fármaco están fabricados con silicona o poliuretano, donde se ha demostrado en estudios *in vivo* que la liberación del fármaco es superior a 28 días en el caso de anillos de silicona y de hasta 90 días en el anillo de poliuretano, además de mostrar un buen perfil de seguridad. También se ha estudiado el fumarato de disoproxil de tenofovir donde se ha observado *in vitro* que requiere menos dosis que tenofovir para alcanzar las concentraciones necesarias que permitan la inhibición del VIH además de ser efectivo en presencia de semen (32).

Otro principio activo muy estudiado son los anillos que contienen Dapivirina. Estudios *in vitro* han demostrado en anillos de silicona con 400 mg de Dapivirina un periodo de liberación de hasta 71 días (49).

El ensayo clínico de fase 3 llevado a cabo por *J.M. Baeten et al* ha sido publicado en 2016, en el cual se estudió la eficacia del anillo mensual de Dapivirina para la prevención del VIH. Este ensayo se realizó a mujeres de entre 18-45 años en países sudafricanos; estas mujeres a su vez se subdividieron en dos grupos en función de la edad ya que se ha visto que es una variable relacionada con la adherencia al tratamiento. El primer grupo compuesto por mujeres menores de 25 años y el segundo grupo compuesto por mujeres con 25 años o más. Los resultados fueron concluyentes, el anillo de dapivirina sí previene la infección por VIH. La eficacia es mayor cuanto mayor sea la adherencia al tratamiento, la cual se ha visto que es mayor en el grupo de mujeres mayores de 25 años (50).

Otro estudio también realizado en 2016, llevado a cabo por *Annalene N. et al*, estudió la aceptabilidad, la seguridad y la adherencia de las mujeres al anillo vaginal como medida profiláctica para el VIH. Los resultados a lo largo de las 12 semanas que duró el estudio mostraba una aceptación del 96% de las mujeres, además el 89% de mujeres reportaron “no sentir” nunca el anillo. También se les preguntó sobre si la



Imagen 4. Anillo vaginal de Dapivirina.

pareja sexual había reportado ser consciente de la presencia del anillo en el acto sexual, el 60% de las parejas reportaron no notar su presencia (51).

Las ventajas que presenta esta forma farmacéutica es que suelen reportar una mejor adherencia al tratamiento que los productos a demanda, se están estudiando anillos que contengan varios principios activos bien sean ambos para la prevención del VIH o para la prevención de VIH más un principio activo anticonceptivo.

Las desventajas que presenta esta forma farmacéutica es la producción a gran escala que puede incrementar el precio. En anillos que presenten diversos principios activos se requiere una fabricación especializada que permita la liberación de cada uno de ellos en condiciones apropiadas.

Nuevas estrategias: nanotecnología

La nanotecnología en el campo de profilaxis de VIH está diseñada para superar los inconvenientes que resultan de las formas farmacéuticas clásicas. El principal inconveniente que presenta es que la nanotecnología en este campo es reciente y no se disponen todavía de suficientes ensayos *in vivo* para demostrar su seguridad y eficacia (52).

➤ **Dendrímeros**

Los dendrímeros son nanoestructuras poliméricas tridimensionales. En su superficie presenta diversos grupos funcionales que va a permitir que en un solo dendrímero se puedan añadir más de un principio activo. Los dendrímeros además pueden encapsular principios activos hidrófobos en su interior (52).

Un estudio realizado por *Vacas-Córdoba et al* evaluó la combinación de dendrímeros y antirretrovirales *in vitro*. Los resultados mostraron que la combinación de ambos tiene un carácter microbicida superior que fórmulas que contienen solamente un antirretroviral, ya que actúa en dos fases del ciclo de replicación, en la fase de entrada bloqueando gp-120 y e inhibiendo la fase de transcripción inversa (53).

➤ **Nanopartículas**

Se consideran nanopartículas a aquellas partículas comprenda entre 10 y 1000 nanómetros. El principio activo en esta forma farmacéutica puede encontrarse adsorbido, conjugado, disuelto o encapsulado. Los avances que se han realizado han permitido que se puedan utilizar tanto con principios activos hidrófobos como hidrófilos. Cuando se habla de nanopartículas se habla tanto de nanoesferas como de nanocapsulas, la diferencia entre ellas reside en la morfología y la estructura que presentan.

Las nanopartículas más estudiadas son aquellas que presentan PLGA poli(lactide-co-glycolide), un polímero biodegradable. Estas partículas se ha visto que, una vez absorbidas son capaces de liberar el principio activo en el citoplasma de las células.

Ham et al diseñaron unas nanopartículas de PGLA con PSC-RANTES, un inhibidor de CCR5, el cual se encontraba encapsulado. Comparó los resultados con la formulación sin encapsular. Las nanopartículas encapsuladas en estudios *ex vivo* en tejido ectocervical mostraron una absorción mayor que la formulación no encapsulada en un periodo de 4 horas.

Youan et al estudiaron nanopartículas que contuviesen tenofovir, para ello estudiaron nanopartículas con un perfil de liberación pH dependiente, para ello utilizaron PLGA con Eudragit S100, un polímero pH dependiente. Los datos mostraron que el fluido vaginal con un pH de 4,5 presentaba una liberación mínima mientras que con la presencia de semen se alcanzaban pH más básicos de 7,6 y la liberación se encontraba incrementada y la liberación se mantenía durante 24 horas por la

presencia de PLGA. También se estudió el tenofovir con partículas con quitosan, donde se observó que las partículas de mayor tamaño permiten una mejor encapsulación y presentan un perfil de liberación más lento. También mostraron ser toleradas por la flora vaginal, *Lactobacillus spp.* El principal inconveniente que presenta el tenofovir como principio activo es su carácter hidrófobo que dificulta su encapsulación, ya que ningún estudio ha conseguido una eficacia en la encapsulación mayor del 40% (52).

También se ha estudiado la combinación de dos principios activos, GRTF y dapivirina, en nanopartículas de PLGA. Si bien los estudios son *in vitro* se ha demostrado que se pueden formular esta combinación en nanopartículas de PLGA sin comprometer su carácter anti-VIH1; aun así, se requieren más estudios (54).

También se pueden encontrar nanopartículas inorgánicas. Las partículas con plata se han visto que tienen potencial anti-VIH.

El primer estudio en demostrarlo fue el realizado por *Elicheguerra et al* donde utilizaron nanopartículas de polivinilo pirrolidona cubiertos con plata, estas nanopartículas mostraron su actividad ya que se unen a un dominio del receptor gp120 de las células CD4, aunque también se encontró que actuaba en otras fases del desarrollo del VIH. El estudio de *Lara et al* mostró que estas nanopartículas de plata eran toleradas a concentraciones de 0,15mg/mL. También vio que su actividad anti-VIH se producía al minuto de ser aplicado. Este tipo de nanopartículas por tanto son un potencial anti-VIH, aunque requieren de la realización de más estudios *in vivo*.

También se han estudiado nanopartículas recubiertas de oro, pero el estudio de *Melaner et al* mostró que nanopartículas de oro con SDC-1721 un inhibidor de fusión no mostraron carácter anti-VIH.

Las nanopartículas presentan varias ventajas, la principal es que permite un perfil de liberación de principio activo controlado, también se ha descrito que las nanopartículas mejoran la solubilidad del principio activo, la concentración y mejora la permeabilidad de éste por la mucosa, además se prevé que va a disminuir la variabilidad entre pacientes, va a mejorar la biodisponibilidad por presentar una mayor superficie específica, se va a requerir menos dosis, y todo ello va a dar lugar a un efecto terapéutico más rápido permitiendo una mejor adherencia por parte del paciente (52).

➤ Nanofibras

Las nanofibras. Se componen de polímeros nanométricos, se pueden elaborar en forma de malla, films o tubos. Para ello se usan métodos de electrohilado que confiere al polímero de cargas electroestáticas.

Se han desarrollado unas fibras de ácido hialurónico tiolizado para que se disuelvan en presencia de semen, esto es debido al cambio de pH que se produce en la vagina en su presencia, el estudio *in vitro* muestra que estas nanofibras en una hora han liberado más del 80% de principio activo. También se han desarrollado nanofibras cargadas de GRFT en la superficie dando lugar a una barrera tanto física como química. (55)

Las fibras que utilizan acetofalato de celulosa o CAP se ha visto que, en el tracto vaginal al pH propio de éste, es un agente semisólido, pero en presencia de semen, que provoca un aumento de pH, éste se solubiliza. Las fibras de CAP se han estudiado para una liberación rápida en presencia de semen. Estas fibras sólo se han estudiado *in vitro*, pero los estudios realizados son prometedores.

También se han estudiado nanofibras que además del principio activo contra el VIH contenga principios activos para evitar la concepción. Estas fórmulas son

interesantes, ya que permiten que mujeres que se consideren en bajo riesgo de adquirir VIH, debido a su utilización como anticonceptivo adquieran una profilaxis frente al virus (56).

Las ventajas que presentan las nanofibras son una alta superficie y una porosidad que se puede customizar.

Los inconvenientes de las nanofibras es la falta de ensayos y la falta de instalaciones que permitan su producción a gran escala (55).

5 CONCLUSIÓN

De los 18,8 millones de mujeres conviviendo con VIH, 12 millones se encuentran en África subsahariana.

Esta región presenta altos valores por los factores de riesgo que presenta, factores sociales, como las connotaciones que tiene el uso de preservativo en una pareja o la poligamia, factores económicos, como las situaciones de pobreza que pueden empujar a la mujer al sexo transaccional. Todo ello da lugar a que las estrategias que se planteen para frenar la incidencia de VIH sean complejas y de carácter multidisciplinar.

Si bien la vacuna sería la medida profiláctica de elección, ésta aún no se ha hallado, lo que da lugar a tener que buscar otras estrategias profilácticas.

A día de hoy, en el mercado solo se encuentra Truvada ®, un medicamento de administración oral, el cual se ha visto que es efectivo y seguro, pero en países en vías de desarrollo puede no ser suficiente por el régimen de adherencia necesario que requiere para su efectividad.

Los métodos profilácticos para la vía vaginal son los más estudiados, ya que dan a la mujer autonomía sobre su salud sexual y alcanzan mayores concentraciones en el tracto vaginal dando lugar a una mayor efectividad. Las formas farmacéuticas que más estudios presentan son geles, films, comprimidos vaginales y anillos vaginales. Además, se están investigando nuevas formas farmacéuticas encargadas de suplir los inconvenientes que presentan las formas farmacéuticas tradicionales, permitiendo una posología más sencilla y dando lugar a una mayor eficacia de la profilaxis como pueden ser las que contienen nanofibras electrohiladas, la utilización de dendrímeros o las nanopartículas.

Y por último es importante mantener una variedad de formas farmacéuticas para poder abarcar las preferencias y necesidades que presentan las mujeres, ya que los estudios realizados sobre preferencias no destacan una forma farmacéutica sobre otra.

6 BIBLIOGRAFÍA

1. Asociación Regional de Universidades Populares de Extremadura. GUÍA METODOLÓGICA DE EDUCACIÓN PARA LA SALUD. [Internet].; 2020. Disponible en: <http://www.sidastudi.org/resources/inmagic-img/dd0712.pdf>.
2. Organización Mundial de la Salud. OMS. [Internet]. [Citado 2020 febrero 23. Disponible en: [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections-\(stis\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections-(stis)).
3. InfoSIDA. Glosario. [Internet]. [Citado 2020 febrero 21. Disponible en: <https://infosida.nih.gov/understanding-hiv-aids/glossary/1112/vih-2>.

4. [Internet]. [Citado 2020 febrero 23. Disponible en: <https://www.infosalus.com/salud-investigacion/noticia-vih-sida-cronologia-epidemia-20161201071744.html>].
5. Organización Mundial de la Salud. Resumen mundial de. [Internet].; 2002 [Citado 2020 febrero 23. Disponible en: https://www.who.int/hiv/facts/en/epiupdate_sp.pdf?ua=1].
6. Ruiz C, Torres V, Cianelli R, Ferrer L. Microbicidas Metodo de Prevencion en VIH/SIDA Controlado por Mujeres. Hispanic health care international : the official journal of the National Association of Hispanic Nurses. 2009 Marzo; 7(1).
7. UNAIDS. [Internet].; 2019 [Citado 2020 enero 31. Disponible en: <https://www.unaids.org/es/resources/fact-sheet>].
8. Organización Mundial de la Salud. [Internet]. Disponible en: [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections-\(stis\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections-(stis)).
9. Medline plus. [Internet]. [Citado 2020 febrero 21. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/000594.htm>].
10. InfoSIDA. [Internet]. [Citado 2020 febrero 23. Disponible en: <https://infosida.nih.gov/understanding-hiv-aids/fact-sheets/19/73/el-ciclo-de-vida-del-vih>].
11. InfoSIDA. [Internet]. [Citado 2020 febrero 23. Disponible en: <https://infosida.nih.gov/understanding-hiv-aids/fact-sheets/19/46/las-fases-de-la-infeccion-por-el-vih>].
12. UNAIDS. UNAIDS. [Internet]. [Citado 2020 febrero 23. Disponible en: https://www.unaids.org/en/resources/presscentre/featurestories/2019/april/20190429_condoms].
13. Kharsany ABM, Karim QA. HIV Infection and AIDS in Sub-Saharan Africa: Current Status, Challenges and Opportunities. ; 2016. Report No.: DOI:10.2174/1874613601610010034.
14. EMA. European Medicines Agency. [Internet]. [Citado 2020 febrero 23. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/truvad>].
15. Food and Drug Administration. FDA. [Internet]. [Citado 2020 febrero 23. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2004/021752s000_TruvadaTOC.cfm].
16. CIMA. [Internet]. [Citado 2020 febrero 23. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/04305001/FT_04305001.html].
17. UNAIDS. [Internet]. [Citado 2020 febrero 23. Disponible en: <https://aidsinfo.unaids.org/>].
18. Psaros C, Milford C, Smith JA, Greener L, Mosery N, Matthews LT, et al. HIV Prevention Among Young Women in South Africa: Understanding Multiple Layers of Risk. Archives of sexual behavior. 2018 Septiembre; 47(1): p. 1969-1982.
19. OMS. Organización Mundial de la Salud. [Internet]. [Citado 2020 Abril 16. Disponible en: <https://www.who.int/topics/vaccines/es/>].
20. OMS. Organización Mundial de la Salud. [Internet].; 2010 [Citado 2020 Abril 16. Disponible en: <https://www.who.int/features/2010/smallpox/es/>].

21. The history of vaccines. [Internet].; 2018 [Citado 2020 abril 16. Disponible en: [/content/articles/development-hiv-vaccines](#).
22. UNAIDS. UNAIDS. [Internet].; 2020 [Citado 2020 abril 16. Disponible en: https://www.unaids.org/es/resources/presscentre/pressreleaseandstatementarchive/2020/february/20200204_vaccine.
23. InfoSIDA. InfoSida. [Internet].; 2020 [Citado 2020 abril. Disponible en: <https://infosida.nih.gov/drugs/406/truvada/0/patient>.
24. Holly Janes LC, Ramjee G, Carpp LN, Lombard C, Cohen MS, Gilbert PB, et al. Weighing the Evidence of Efficacy of Oral PrEP for HIV Prevention in Women in Southern Africa. *Frontiers in Pharmacology*. 2020 Enero; 10.
25. Eakle R, Venter F, Rees H. Pre-exposure prophylaxis (PrEP) in an era of stalled HIV prevention: Can it change the game? *Retrovirology*. 2018 abril 2; 15.
26. Straubinger T, Kay K, Bies R. Modeling HIV Pre-Exposure Prophylaxis. ; 2020. Report No.: doi: 10.3389/fphar.2019.01514.
27. AIDSinfo. AIDSinfo. [Internet]. [Citado 2020 abril. Disponible en: <https://aidsinfo.nih.gov/drugs/406/emtricitabine-tenofovir-disoproxil-fumarate/0/professional>.
28. Sravan Kumar P, Lisa Cencia R. On-demand Microbicide Products: Design Matters. *Drug delivery and translational research*. 2017 Diciembre; 7(6): p. 775-595.
29. Estevan MCL, Diaz MC, Diaz DC. *Manual de Tecnología Farmaceutica* Barcelona: Elsevier; 2012.
30. Luecke E, Cheng H, Woeber K, Nakyanzi T, Mudekunya-Mahaka I, van der Straten A. Stated product formulation preferences for HIV pre-exposure prophylaxis among women in the VOICE-D (MTN-003D) study. *Journal of the International AIDS Society*. 2016 Mayo; 19(1).
31. Montgomery ET, Beksinska M, Mgodini N, Schwartz J, Weinrib R, Browne EN, et al. End-user preference for and choice of four vaginally delivered HIV prevention methods among young women in South Africa and Zimbabwe: the Quatro Clinical Crossover Study. *Journal of the International AIDS Society*. 2019 Mayo; 22(5).
32. Notario-Perez F, Ruiz-Caro R, Ochoa MDV. Historical development of vaginal microbicides to prevent sexual transmission of HIV in women: from past failures to future hopes. 2015 Junio; 11.
33. Antimisiaris SG, Mourtas S. Recent advances on anti-HIV vaginal delivery systems development. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2015 Septiembre; 92: p. 123-145.
34. Colegio Farmaceuticos de Sevilla. Profesionales Farmaceuticos. [Internet]. [Citado 2020 Mayo 5. Disponible en: <http://profesionales.farmaceuticosdesevilla.es/opencms/export/sites/default/Proyecto/proyecto/RICOFS/FormulacionMagistral/PN-L-PE-GELES.pdf>.
35. Quarraisha Abdool K, Salim S, Abdool K, J F, Grobler A, C B, L M, et al. Effectiveness and Safety of Tenofovir Gel, an Antiretroviral Microbicide, for the Prevention of HIV Infection in Women. *Science (New York, N.Y.)*. 2010 Agosto; 329(5996): p. 1168-1174.
36. Delany-Moretlwe S, Lombard C, Baron D, Bekker L, Nkala B, et al. Tenofovir 1% vaginal gel for prevention of HIV-1 infection in women in South Africa (FACTS-

- 001): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Infectious Diseases*. 2018 Noviembre; 18(11): p. 1241-1250.
37. Kim BM, Lotter-Stark HCT, Rybicki EP, Chikwamba RK, Palmer KE. Characterization of the hypersensitive response-like cell death phenomenon induced by targeting antiviral lectin griffithsin to the secretory pathway. *Plant Biotechnology Journal*. 2018 Oct; 10.
 38. Emau P, Tian B, O'keefe BR, Mori T, McMahon JB, Palmer KE, et al. Griffithsin, a potent HIV entry inhibitor, is an excellent candidate for anti-HIV microbicide. *Journal of Medical Primatology*. 2007 Mayo; 36(4-5): p. 244-253.
 39. Luscarhi S, Bewley CA. Griffithsin: An Antiviral Lectin with Outstanding Therapeutic Potential. *Viruses*. 2016 Oct 24; 8(10).
 40. Akkouh O, Ng TB, Singh SS, Yin C, Dan X, Chan YS, et al. Lectins with Anti-HIV Activity: A Review. *Molecules*. 2015 enero; 20(1).
 41. Vamvaka E, Evans A, K.Ramessar , Krumpel LRH, Shattock R.J, O'Keefe BR, et al. Cyanovirin-N produced in rice endosperm offers effective pre-exposure prophylaxis against HIV-1BaL infection in vitro. *Plant Cell Reports*. 2016 Junio 1; 35(6): p. 1309-1319.
 42. Robinson J, Marzinke M, Bakshi R, Fuchs E, Radebaugh C, Aung W, et al. Comparison of Dapivirine Vaginal Gel and Film Formulation Pharmacokinetics and Pharmacodynamics (FAME 02B). *AIDS Research and Human Retroviruses*. 2017 Abril; 33(4): p. 339-346.
 43. Peet M, Agrhari V, Anderson S, Hanif H, Singh O, Thurman A, et al. Topical Inserts: A Versatile Delivery Form for HIV Prevention. *Pharmaceutics*. 2019 Agosto 1; 11(8): p. 374.
 44. Roddy R, Zekeng L, Ryan K, Tamoufé U, Weir S, Wong E. A Controlled Trial of Nonoxynol 9 Film to Reduce Male-to-Female Transmission of Sexually Transmitted Diseases. *The New England Journal of Medicine*. 1998 Agosto; 339: p. 504-510.
 45. Cazorla-Luna R, NotarioPerez F, Martin-Illana A, Ruiz-Caro R, Tamayo A, J R, et al. Chitosan-Based Mucoadhesive Vaginal Tablets for Controlled Release of the Anti-HIV Drug Tenofovir. *Pharmaceutics*. 2019 enero; 11(1).
 46. Zhang W, Hu M, Shi Y, Gong T, Dezzutti C, Moncla B, et al. Vaginal microbicide film combinations of two reverse transcriptase inhibitors, EFdA and CSIC, for the prevention of HIV-1 sexual transmission. *Pharmaceutical research*. 2015 Octubre; 32(9): p. 2960-2972.
 47. Akil A, Parniak MA, Dezzuti CS, Moncla BJ, Cost MR, Li M, et al. Development and Characterization of a Vaginal Film Containing Dapivirine, a Non- nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor (NNRTI), for prevention of HIV-1 sexual transmission. *Drug delivery and translational research*. 2011 Junio; 1(3): p. 209-222.
 48. Srinivasan P, Zhang J, Martin A, Kelley K, McNicholl J, Buckheit R, et al. Safety and Pharmacokinetics of Quick-Dissolving Polymeric Vaginal Films Delivering the Antiretroviral IQP-0528 for Preexposure Prophylaxis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2016 Junio 20; 60(7): p. 4140-4150.
 49. Malcom K, Edwards KL, Kiser P, Romano J, Smith T. Advances in microbicide vaginal rings. *Antiviral Research*. 2010 Diciembre; 88: p. 30-39.

50. 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. *The New England journal of medicine*. 2016 Dec; 375(22): p. 2121-2132.
51. Nel A, Bekker LG, Buskusi E, Hellström E, Kotze P, 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 Marzo; 11(3).
52. Date A, Destache C. A review of nanotechnological approaches for the prophylaxis of HIV/AIDS. *Biomaterials*. 2013 Agosto; 34(26): p. 6202-6228.
53. Vacas-Cordoba E, Galan M, de la Mata F, Gomez R, Pion M, Muñoz-Fernandez MA. Enhanced activity of carbosilane dendrimers against HIV when combined with reverse transcriptase inhibitor drugs: searching for more potent microbicides. *International Journal of Nanomedicine*. 2014 Julio; 9: p. 3591-3600.
54. Yang H, Li J, Kumar Patel S, Palmer K, Devlin B, Rohan L. Design of Poly(lactic-co-glycolic Acid) (PLGA) Nanoparticles for Vaginal Co-Delivery of Griffithsin and Dapivirine and Their Synergistic Effect for HIV Prophylaxis. *Pharmaceutics*. 2019 Abril; 11(4).
55. Krogstad E, Ramanathan R, Nhan C, Kraft J, Blankey A, Cao S, et al. Nanoparticle-releasing nanofiber composites for enhanced in vivo vaginal retention. *Biomaterials*. 2017 Noviembre; 144: p. 1-16.
56. Blakney A, Ball C, Krogstad E, Woodrow K. Electrospun fibers for vaginal anti-HIV drug delivery. *Antiviral Research*. 2013 Diciembre; 100: p. 9-16.
57. NIH National Institute of Allergy and Infectious Diseases. [Internet]. [Citado 2020 febrero 21]. Disponible en: <https://www.niaid.nih.gov/diseases-conditions/hiv-replication-cycle>.