

Obtenga un Diploma Profesional ...



Mesas redondas:
 ● La nueva ley de ordenación de la edificación.
 ● Normativa de las instalaciones de climatización y refrigeración.



Otras secciones

Congresos. Asociaciones. Libros. Novedades. Ficheros de climatización, bombas y válvulas.

Si quiere conocer los últimos avances en:

- Climatización.
- Refrigeración, agua caliente.
- Instalaciones eléctricas, de regulación, de PCI.
- Seguridad, Reglamentación y Normalización.



... dominando la materia



1426 páginas

con artículos técnicos de máxima utilidad para técnicos y comerciales



Miles de ideas

para su empresa y su propio desarrollo profesional

124 autores

incluyendo prestigiosas firmas de los campos de la consultoría, instaladores, suministradores de sistemas, equipos y software, mantenedores, administraciones y entidades de inspección, así como enseñanza e investigación



101 artículos técnicos

- Curso de climatización ● Las bombas de calor en 1994 ● Aplicaciones de la refrigeración por absorción
- Climatización eléctrica
- Humidificación de aire en hospitales
- Cogeneración en un complejo urbanístico
- Introducción al edificio enfermo ● Domótica
- Gestión integral de edificios ● Estudio acústico de un teatro ● Valoraciones de unidades de obra
- Nuevo reglamento de climatización, calefacción y agua caliente sanitaria ● Reglamento para las instalaciones de PCI.



SUSCRIPCION POR TELEFONO: (91) 345 64 00



CUPON DE SUSCRIPCION

IF OCT-97

Triana, 51-53 - 28016 MADRID
Tel.: 345 64 00 - Fax: 345 39 45

D. _____ CIF/NIF. _____
 Empresa _____
 Dirección _____
 Población _____ C. Postal _____ Provincia _____
 País _____ Teléfono _____ Fax _____

PRECIOS AÑO 1997*	Europa Ptas	Resto del Mundo, \$	Profesores y Estudiantes (acreditándolo)	FIRMA Y SELLO
<input type="checkbox"/> Anual.....	14.300	210	8.600 pts. 130 \$	
<input type="checkbox"/> Bianaual.....	21.500	320	12.900 pts. 200 \$	
<input type="checkbox"/> Trianual.....	28.600	420		

Forma de pago: Cheque adjunto Reembolso VISA Mastercard 4B
 Tarjeta N° _____ Validez hasta _____
 Domiciliación Bancaria
 Entidad Oficina D.C. N° Cuenta
 Fecha: ___/___/___ C.C.C. _____

*16% IVA no incluido

Revisión actual del sida

(y II) Aspectos fundamentales de la terapia antirretroviral

R.T. PIÑERO, M.C. SORIANO, J. ALVAREZ-FUENTES, M.A. HOLGADO y M. FERNANDEZ-ARÉVALO
 Dpto. de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Cátedra de Farmacia Galénica. Facultad de Farmacia. Universidad de Sevilla.

Aunque el sida es conocido desde finales de los años 70, todavía no se ha logrado un tratamiento definitivo contra él a pesar de los muchos esfuerzos humanos y económicos invertidos.

7. GENERALIDADES

El sida es, actualmente, una enfermedad incurable y mortal una vez manifestada clínicamente, que obliga al paciente a medicarse de por vida en uno o varios de estos tratamientos:

- a) Tratamiento de las enfermedades oportunistas
- b) Tratamiento de las neoplasias asociadas
- c) Tratamiento con inmunomoduladores
- d) Tratamiento específicamente antirretroviral.

En relación a los puntos a) y b), se ha hecho alguna referencia en la primera parte del artículo, publicado en el número anterior de INDUSTRIA FARMACEUTICA.

El tratamiento con inmunomoduladores ha incluido el uso de la interleuquina o interleucina 2 (que causa una proliferación y expansión de las células T activadas, entre otros efectos), extractos tímicos (favorecen la diferenciación y maduración de los precursores de las células T), isoprinosina (efectiva en el complejo relacionado con el sida y no en el sida propiamente dicho), azimexón, cimetidina, indometacina, además de una protección pasiva mediante anticuerpos monoclonales o inmunoglobulina hiperinmune.

El tratamiento específicamente antirretroviral y dentro de él, el tratamiento con análogos de los nucleósidos (el fármaco didanosina es el objeto de nuestro estudio), son tratados en los siguientes apartados.

8. PASADO Y PRESENTE DEL TRATAMIENTO ESPECIFICAMENTE ANTIRRETROVIRAL

En el campo de la quimioterapia

y en concreto en la investigación y búsqueda de nuevos fármacos, podemos distinguir dos enfoques diferentes. Uno es el que se puede definir como el desarrollo racional de fármacos guiado por ordenador. El otro, más clásico, consiste en el ensayo de la actividad de compuestos elegidos de forma más o menos al azar en un sistema modelo que suele consistir, en el caso de los fármacos antivirales, en células en cultivo infectadas por el virus. La búsqueda al azar de compuestos (*random-screening*) es la que hasta ahora ha dado los mejores resultados.

Una vez que se obtiene un resultado positivo sobre la acción de un compuesto determinado frente a algún microorganismo patógeno en un sistema modelo, comienza toda una serie de ensayos para evaluar entre otros aspectos su eficacia y toxicidad, así como la dosis y la pauta de administración.

Un agente antirretrovírico se selecciona como posible candidato

a fármaco si se comprueba que posee una alta capacidad inhibitoria *in vitro* y que su actividad es considerablemente mayor que su toxicidad para las células o animales en que se realicen los ensayos. También se considera que una buena penetración en el sistema nervioso central es de gran importancia, y es preferible un fármaco que pueda administrarse por vía oral debido a que el sida requiere largos períodos de tratamiento.

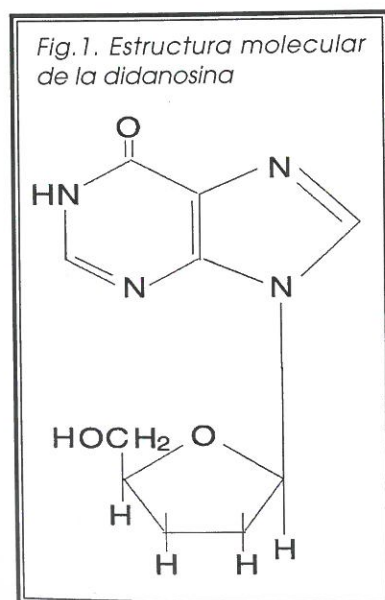
El tratamiento antirretroviral actual puede ser enfocado de cinco maneras diferentes:

- Bloqueo de la entrada vírica en la célula huésped mediante CD4 soluble recombinante o quimeras.
- Inhibición de la transcriptasa inversa mediante análogos de nucleósidos y no análogos de éstos.
- Inhibidores de la proteína transactivadora necesaria para la replicación (inhibidores de tat).
- Inhibidores de la proteasa que bloquearían la salida del virus de la célula infectada.
- Terapéutica basada en ácidos nucleicos.

La terapia actual antirretrovírica consiste en la puesta en escena de diversas sustancias que actúan a diversos niveles del ciclo de replicación del VIH (Fig. 1).

Los principales antirretrovirales existentes en la actualidad son los siguientes:

- A nivel de la penetración: polisacáridos sulfatados, AL-721 y CD4sr.



- Inhibidores de la transcriptasa inversa:

- Análogos de los nucleósidos: zidovudina, didanosina, zalcitabina, estavudina y lamivudina.
- No análogos de los nucleósidos: TIBO derivados, fármacos L, BHAP, Alfa-APA y diarilsulfonas.

- A nivel de la integración (pro-virus): inhibidores del tat, RO 24-7429 y oligómeros ARN antisentido.

- A nivel de la traducción:

- Inhibidores de la proteasa: saquinavir, indinavir y ritonavir.
- Inhibidores de la glucosidasa: catanospermina y BuDNJ.

- A nivel del ensamblaje: Interferón alfa.

Los análogos de nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa utilizados en España han sido solamente hasta hace poco la zidovudina (3'-azidotimidina) o AZT, la didanosina (2',3'-didesoxiinosina) o ddi y la zalcitabina (dideoxicitidina) o ddC. Desde finales del año 1996, también están comercialmente disponibles en nuestro país la estavudina (D4T) y la lamivudina (3TC).

Como respuesta al comienzo de la pandemia y a partir de 1983-84, con el descubrimiento del VIH, comenzó la búsqueda de los antirretrovíricos identificándose en 1984 la 3'-azidotimidina o AZT como fármaco activo frente a retrovirus murinos y después frente al VIH en cultivos celulares. Sin embargo hay autores que afirman que el tratamiento básico del sida precedió a la enfermedad en más de 20 años, ya que el AZT habría sido sintetizado en un programa de investigación patrocinado por el gobierno norteamericano y simplemente se archivó, pues no pudo dársele utilidad terapéutica alguna debido a que entonces los retrovirus eran desconocidos.

Durante los ensayos realizados con AZT en los años 1985 y 1986 se demostró que este fármaco proporcionaba una mayor supervivencia a los pacientes en estado avanzado de la enfermedad y que era capaz de disminuir las infecciones oportunistas en pacientes con sida y con CRS. Pero también se demostró que este tratamiento llevaba asociada una toxicidad medular dosis-dependiente cuyos efectos colaterales principales eran neutro-

penia y anemia. Por tanto prosiguieron las investigaciones con otros posibles fármacos.

Una segunda sustancia que comenzó a utilizarse fue la didanosina. Este fármaco tiene una actividad clínica parecida a la de la zidovudina, pero con un perfil toxicológico completamente diferente, ya que no da lugar a trastornos hematológicos y sí produce cuadros de pancreatitis y neuropatía periférica. También la toxicidad de la didanosina es dosis-dependiente.

Otro fármaco utilizado fue la zalcitabina, aunque ésta no resultó demasiado poderosa en la monoterapia presentando, no obstante, características que la hacían válida para la terapia combinada.

Numerosos estudios demostraron que en general el tratamiento precoz con AZT producía un retraso en la evolución de la enfermedad y una mejoría en los marcadores inmunológicos y virológicos, aunque no se demostró una mejora significativa en los índices de supervivencia. Otros estudios demostraron que en pacientes que habían estado en tratamiento con AZT, el cambio a ddi fue significativamente eficaz, es decir, que el cambio de un antirretrovírico por otro produce un beneficio sobre la progresión de la enfermedad.

Se ha demostrado a lo largo del tiempo que la monoterapia tiene una eficacia limitada a medio y largo plazo debido a la aparición de resistencias a los fármacos antirretrovíricos por parte del VIH; por ello la terapia combinada proporciona un efecto complementario y sinérgico para controlar la replicación del VIH. Según algunos autores, la combinación ideal es de fármacos antirretrovíricos con diferente mecanismo de acción y/o distinta toxicidad. Las principales ventajas que ofrece la terapia combinada son:

- Previene el desarrollo de resistencias.
- Reduce la toxicidad de los fármacos.
- Consigue un efecto sinérgico de la actividad antirretrovírica.

A pesar de que en la terapia combinada la combinación ideal es de fármacos antirretrovíricos con diferente mecanismo de acción, la ventaja de los análogos de los nucleósidos que actúan a nivel de la

inhibición de la transcriptasa inversa es que pueden ser administrados en una terapia conjunta, a pesar de actuar sobre la misma enzima; la razón es que cada una de las enzimas responsables de la trifosforilación que deben sufrir estos fármacos para ser activos son diferentes para cada uno de ellos y además los lugares de unión a la enzima retrotranscriptasa es diferente.

9. DIDANOSINA (ddI)

Los fármacos antirretrovirales más eficaces son los análogos de los nucleósidos. Estos fármacos actúan inhibiendo la transcriptasa inversa, enzima responsable de la replicación viral del VIH. Tras entrar en la célula huésped del VIH, el fármaco es metabolizado por una enzima celular a una molécula activa trifosfatada. La replicación viral es entonces inhibida por dos mecanismos:

- Competición entre el fármaco y el nucleósido trifosfatado natural por unirse al sitio activo de la transcriptasa inversa del VIH.
- Terminación de la elongación de la cadena de ADN.

Prioritariamente se han venido utilizando dos fármacos para el tratamiento de pacientes infectados por VIH: zidovudina y didanosina. La didanosina se ha desarrollado como fármaco alternativo a la zidovudina por las siguientes ventajas:

- La didanosina es menos tóxica que el AZT por no afectar la función celular de la ADN-polimerasa, lo que se traduce en una menor depresión de la médula ósea.
- Existen cepas de VIH que son resistentes al AZT pero que siguen manteniendo la sensibilidad frente a la didanosina.
- La didanosina se usa en pacientes que no toleran, no responden o no soportan los efectos colaterales del AZT.
- Es más efectiva que el AZT para prevenir el ataque de infecciones oportunistas, sobre todo en pacientes que ya han recibido una intensa terapia con esta última.

9.1. Estructura y propiedades fisicoquímicas

La didanosina es una purina sintética análoga a la inosina pero que difiere estructuralmente de ésta

en que los grupos 2' y 3'-hidroxilos de la molécula de ribosa han sido reemplazados por átomos de hidrógeno. La ausencia del grupo 3'-hidroxilo inhabilita a la didanosina para formar enlaces fosfodiéster en esta posición (Fig. 1).

Se presenta como un polvo blanco, cristalino y no higroscópico. Posee un pK_a de 9.13, siendo su solubilidad acuosa a pH = 6 y 25°C de 27.3 mg/mL. La ddi es estable a pH neutro o ligeramente alcalino e inestable a pH ácido. Cuando el pH es menor de tres unidades, se hidroliza rápidamente a hipoxantina y a 2',3'-didesoxixirribosa.

9.2. Mecanismo de acción

El efecto antiviral de la didanosina se debe al siguiente mecanismo de acción: al igual que otros agentes sintéticos antivirales, la actividad de la didanosina depende de la conversión intracelular del fármaco a un metabolito 5'-trifosfatado, llamado didesoxiadenosina 5'-trifosfato (dda-TP), conversión que ocurre tanto en células infectadas por el retrovirus como en células no infectadas. El dda-TP es un análogo estructural de la 2'-desoxiadenosina-5'-trifosfato, sustrato habitual para la ADN polimerasa. Por tanto, el metabolito dda-TP compite con la 2'-desoxiadenosina-5'-trifosfato por la enzima y se incorpora al ADN viral en vez de esta última; tras la incorporación del dda-TP a la cadena de ADN viral, la síntesis de ADN acaba prematuramente debido a que la ausencia del grupo 3'-OH del fármaco previene la formación de otro enlace fosfodiéster. El fármaco, por lo tanto, produce un efecto viroestático por actuar como inhibidor de la transcriptasa inversa.

9.3. Indicaciones

Las indicaciones de la didanosina son:

En adultos. Tratamiento de infecciones avanzadas por VIH en pacientes que han recibido previamente una terapia prolongada con zidovudina o que no toleran este fármaco y en pacientes que han tenido un importante deterioro clínico o inmunológico durante la terapia con AZT.

En niños. Casos de infección

avanzada por VIH que no toleran la zidovudina o que han tenido importantes alteraciones clínicas o inmunológicas con la terapia de este fármaco. La didanosina no está recomendada para niños menores de 6 meses, incluidos neonatos, pues no hay estudios que prueben su eficacia y seguridad en este grupo de pacientes.

9.4. Efectos adversos

La didanosina, a diferencia de la zidovudina, no parece estar asociada con una mielodepresión importante, pero da lugar a dos efectos adversos graves: pancreatitis y neuropatía periférica. Otros efectos, aunque menos importantes, aparecen a nivel de:

- Sistema nervioso: insomnio, vértigos, irritabilidad, ansiedad, confusión, nerviosismo, demencia, agitación, ataxia, amnesia, etc.
- Sistema gastrointestinal: diarreas, náuseas, vómitos, dolor abdominal, estreñimiento, inflamación estomacal, sequedad de boca, dispepsia, flatulencia, anorexia, pérdida de peso, desórdenes gastrointestinales en general, hemorragias gastrointestinales, disfagia, candidiasis oral, colitis, esofagitis, etc.
- Piel: erupciones cutáneas, prurito, erupciones eritematosas, reacción alérgica, etc.
- Sangre: leucopenia, granulocitopenia, trombocitopenia.
- Hígado: disfunción hepática.
- Músculo esquelético: mialgia, artritis, hemiparesis, síntomas de articulaciones, calambres en las piernas, etc.
- Sistema ocular: visión borrosa, retinitis, diplopía, sequedad de ojos, glaucoma, conjuntivitis, atrofia óptica.

La didanosina también puede dar lugar a alopecia, hipertensión, edema, hiperlipemia, incremento sérico de las concentraciones de creatinina (CK y CPK), síncope, congestión cardíaca, vasodilatación y palpitaciones, fiebre, escalofríos, infección y neumonía, hemorragia, hipotensión, deshidratación, neumotórax, disnea, bronquitis, faringitis, apnea, sinusitis, rinitis, sarcoma, otitis media, infección por virus herpes simplex y herpes zoster, acné, ascitis, edema facial, poliuria e hiperuricemia.

La dosis letal mínima por vía oral

en ratones, ratas y perros es mayor de 2 g/kg. En humanos, los datos disponibles de toxicidad aguda son limitados, aunque cabe esperar la sobredosificación que produzca manifestaciones que son extensión de los efectos adversos típicos de este fármaco como pancreatitis, neuropatía periférica, diarrea, hiperuricemia y disfunción hepática.

9.5. Contraindicaciones

La terapia con didanosina no cura la infección producida por el VIH y los pacientes que reciben el fármaco podrían continuar desarrollando la enfermedad, incluidas las infecciones oportunistas. Además, los pacientes deberían ser advertidos de que la terapia con este fármaco no reduce el riesgo de transmisión del virus.

Como el uso de didanosina ha sido asociado a la aparición de una pancreatitis grave, debe ser tenida en cuenta la posibilidad de esta sintomatología en pacientes que tomando el fármaco desarrollan dolor abdominal y náuseas, vómitos o elevados marcadores bioquímicos, como por ejemplo un aumento de las concentraciones séricas de amilasa. Los pacientes deben ser advertidos de que avisen al médico en caso de que sientan algún síntoma de pancreatitis.

Si aparecen síntomas de neuropatía en pacientes que reciben didanosina, la terapia debe ser detenida y puede ser reiniciada en cuanto el diagnóstico afirme que la sintomatología ha desaparecido. En pacientes con neuropatía periférica asociada a didanosina y cuyos síntomas desaparecen tras detener la terapia con el fármaco, puede reinstaurarse dicha terapia con una dosificación más baja.

Los pacientes con empeoramiento renal o hepático pueden ver incrementado el riesgo de efectos adversos durante la terapia con didanosina porque disminuye el aclaramiento o el metabolismo del fármaco, por lo que debe considerarse una disminución en la dosis. Cada comprimido de didanosina contiene 15,7 meq de hidróxido de magnesio, lo cual podría presentar una excesiva carga de magnesio en pacientes con un deterioro renal importante, especialmente durante una terapia prolongada; en este caso,

deben ser tenidas en cuenta otras formas de dosificación.

La forma disponible de didanosina para solución oral contiene un vehículo de citrato/fosfato/sucrosa. Aunque no hay datos específicos disponibles, se ha demostrado que este vehículo da lugar a diarrea en ciertos pacientes, por lo que se ha sugerido que estas preparaciones deben ser usadas con cuidado en pacientes con diarrea crónica o con bajos niveles de potasio.

9.6. Interacciones con otros fármacos

Las interacciones más importantes de la didanosina con otros fármacos son las siguientes:

a) Antiácidos: la administración conjunta de didanosina con un antiácido aumenta la biodisponibilidad oral de la primera. La didanosina es inactivada en el medio ácido del estómago por lo que la administración de un antiácido hace aumentar el pH gástrico, previniéndose así la inactivación del fármaco. Este efecto es usado para mejorar la eficacia terapéutica de la didanosina. Si se administra conjuntamente un antiácido que contiene aluminio o magnesio junto con comprimidos de ddI que también los contengan como agentes amortiguadores, pueden llegar a potenciarse los efectos adversos de estos elementos.

b) Dapsona: su administración conjunta con didanosina produjo un fracaso en el 40 % de pacientes tratados para prevenir la neumonía producida por *pneumocystis carinii*, patógeno oportunista en enfermos con infección por VIH. Aunque la posibilidad de una interacción farmacocinética entre la dapsona y la didanosina no fue evaluada en estos pacientes, se sugirió que la presencia de los amortiguadores en la preparación de la didanosina, los cuales dan lugar a un pH entre de 7 y 8 unidades para impedir la inestabilidad a pH ácido, podrían interferir la absorción gastrointestinal de la dapsona. Esperando nuevos datos que confirmen esta interacción, se recomienda que la dapsona sea administrada 2 horas antes que la didanosina aunque hay clínicos que no recomiendan el uso conjunto de ambos fármacos.

c) Fármacos que incrementan el pH gástrico: la administración conjunta de didanosina con fármacos que aumentan el pH gástrico produciría, teóricamente, un aumento en la absorción de la primera a la vez que un incremento en su potencial toxicidad.

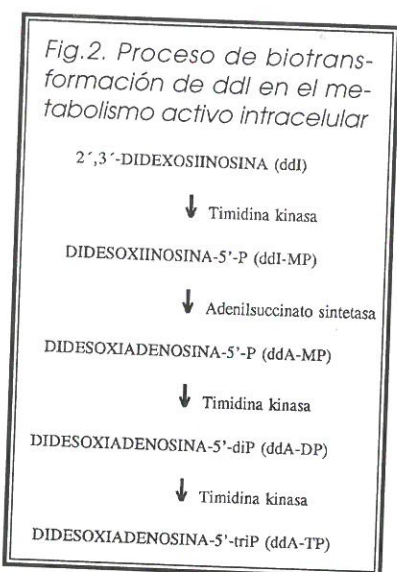
d) Ganciclovir: estudios *in vitro* han demostrado que este fármaco antagoniza el efecto de la didanosina sobre el VIH pero todavía no se conoce la importancia clínica de este dato. Debido a que la didanosina es menos mielodepresiva que la zidovudina y teniendo en cuenta que no existen datos que demuestren que la didanosina potencia los efectos mielodepresivos del ganciclovir, se recomienda el uso conjunto de ambos fármacos cuando el paciente está infectado por VIH y por citomegalovirus, aunque hay que considerar el efecto antagónico del ganciclovir sobre la actividad antirretroviral de la didanosina. Por otro lado, no existe un efecto importante de interacción farmacocinética entre el ganciclovir y la didanosina.

e) Itraconazol: la administración conjunta de este fármaco y didanosina produce un descenso en las concentraciones plasmáticas del primero. El fabricante de didanosina recomienda que cualquier fármaco que necesite medio ácido para absorberse de forma óptima debe ser administrado al menos dos horas antes que la didanosina.

f) Ketoconazol: debido a que este fármaco necesita un medio ácido para poder absorberse y que las formas de administración de didanosina van amortiguadas para aumentar el pH gástrico o bien se administra un antiácido previo a la dosis de ddI, se recomienda que el ketoconazol sea administrado 2 horas antes que la didanosina.

g) Quinolonas: debido a que la absorción de algunas quinolonas (como el ciprofloxacino) disminuiría en presencia de un antiácido, no se recomienda la administración de estos fármacos en presencia de ddI, o bien que sean administrados dos horas antes que ésta.

h) Ribavirina: aunque la importancia clínica no está clara, algunos ensayos *in vitro* sugieren



que la ribavirina podría potenciar el efecto antirretroviral de la didanosina sobre el VIH debido a que induce la formación de didesoxiadenosina-5'-trifosfato (ddA-TP) a partir de esta última, siendo éste el metabolito activo de la ddI con efecto antirretroviral. La ribavirina actúa como un inhibidor de la inositol deshidrogenasa, bloqueando así el uso de IMP para la biosíntesis de nucleótidos de guanina y produciendo por tanto un aumento intracelular de los niveles de IMP; el IMP es el donador principal de grupos fosfato en la fosforilación inicial que convierte la ddI en ddA-TP.

i) Tetraciclinas: las tetraciclinas producen un efecto quelante sobre cationes di- y trivalentes. Teniendo en cuenta que las formas de administración de didanosina llevan cationes aluminio o magnesio, no debe administrarse ddI junto con tetraciclinas, o bien debe administrarse dos horas antes o dos horas después de un dosis del antibiótico.

j) Zalcitabina: la didanosina puede producir neuropatía periférica al igual que la zalcitabina aunque en menor grado y, por ello, no deben ser administradas conjuntamente.

k) Zidovudina: aunque la importancia clínica no está clara, se sabe que los efectos antirretrovirales de ddI y AZT son sinérgicos sobre el VIH-1. El uso conjunto de ambos fármacos por vía oral no afecta a los parámetros $C_{máx}$, $t_{máx}$, AUC, $t_{1/2}$ o al aclaramiento de ambos fármacos.

l) Otros fármacos: la didanosina debe ser usada con precaución en pacientes que reciben otros fármacos asociados a toxicidad pancreática como pentamidina, cotrimoxazol, etc., ya que el uso conjunto podría potenciar el riesgo de aparición de pancreatitis. En pacientes que deben tomar fármacos productores de toxicidad pancreática debe considerarse la suspensión del tratamiento con didanosina. La administración conjunta de ddI con una benzodiazepina (triazolam) puede producir confusión en el paciente.

9.7. Propiedades farmacocinéticas

Las propiedades farmacocinéticas de la didanosina son las siguientes:

a) Absorción: la biodisponibilidad oral de las formulaciones actuales es del 40 y 50% para sobres y comprimidos respectivamente, aunque existe variabilidad interindividual.

La absorción oral es variable y dependiente de numerosos factores tales como la forma de administración, pH gástrico y presencia de alimentos en el tracto gastrointestinal.

En pacientes con sida, la diferencia de biodisponibilidad oral del fármaco se debe a diferencias interindividuales de pH gástrico o a la presencia de alguna patología que afecte la motilidad y el tiempo de tránsito gastrointestinal.

En pacientes asintomáticos de sida, la biodisponibilidad aumenta entre un 20-25 % cuando se administra en comprimidos, en compa-

ración con la administración en soluciones orales amortiguadas.

Los alimentos disminuyen la biodisponibilidad oral de la didanosina tanto en cantidad como en velocidad al retardar la velocidad de vaciamiento gástrico y aumentar así la degradación ácida del fármaco. Los antiácidos incrementan la biodisponibilidad oral de la ddI debido a que aumentan el pH gástrico, impidiendo de esta forma la hidrólisis ácida.

b) Distribución: la unión a proteínas plasmáticas de la didanosina es menor del 5% siendo el V_d de 1,0 l/kg. La didanosina atraviesa la placenta, pero las concentraciones de fármaco en el feto son el 20-50 % de las maternas ya que el fármaco sufre metabolismo placentario. También puede atravesar la barrera hematoencefálica.

c) Eliminación: el metabolismo que sufre la didanosina es presumiblemente similar al que se da en las purinas endógenas.

La metabolización da lugar a didesoxiadenosina trifosfato (ddA-TP), ácido úrico y purina. La formación intracelular del primero de estos metabolitos es necesaria para la actividad antiviral de nuestro fármaco; la secuencia de transformación aparece en la figura 2.

La $t_{1/2}$ *in vivo* de la ddA-TP se desconoce, pero *in vitro* es de 8-24 horas. La $t_{1/2}$ de la didanosina en plasma en adultos con infección por VIH se encuentra en el intervalo entre 0,52-4,64 horas. En el caso de niños y adolescentes infectados, la $t_{1/2}$ en plasma se encuentra entre 0,51-1,2 horas.

Tabla I
Parámetros farmacocinéticos de los antirretrovíricos análogos de los nucleósidos usados hasta el momento (exceptuando la estavudina y lamivudina)

Parametro	Zidovudina	Didanosina	Zalcitabina
Bd oral (%)	65	40-50	80
$C_{máx}$ (mg/l)	0,5-1	0,8-1,2	0,010-0,015
$t_{máx}$ (horas)	0,5-1	1	1
$t_{1/2}$ (horas)	1	1-2	1-2
Cl (l/h·kg)	1,5-2,0	1	0,2-0,3
V_d (l/kg)	1,5-2,5	0,8-1,2	0,5
Upp (%)	20	<5	<5
Fco. orina (%)	15-20	10-40	75

Tabla II

Dosis de ddl en comprimidos masticables/dispersables y amortiguados para niños en función de la superficie corporal

Dosis (mg/12 horas)	Superficie corporal (m ²)
100	1,1 - 1,4
75	0,8 - 1,0
50	0,5 - 0,7
25	≤ 0,4

La excreción es por filtración glomerular y secreción tubular siendo su aclaramiento total de 1,0 l/h·kg, con un aclaramiento renal del 30-50%. Tras este aclaramiento, el remanente se aclara por metabolismo y/o excreción biliar.

En la Tabla I se comparan los parámetros farmacocinéticos de los tres antirretrovirales inhibidores de la transcriptasa inversa usados hasta ahora en nuestro país (a excepción de la estavudina y lamivudina).

9.8. Formas de administración

En cuanto a las formas de administración, cabe destacar que la didanosina es administrada por vía oral. Cada toma del fármaco debe ser administrada una hora antes o dos horas después de cada comida debido a que ésta reduce la velocidad de vaciamiento gástrico, lo cual da lugar a una disminución en la biodisponibilidad del fármaco como consecuencia de su hidrólisis en medio ácido.

Existe solamente una especialidad farmacéutica en el mercado internacional que incluye ddl: Videx® (fabricado por Bristol Myers Squibb S.A.). Las formas de administración existentes son: comprimidos amortiguados, comprimidos masticables/dispersables, polvo amortiguado para solución oral y polvo pediátrico no amortiguado para solución oral.

El polvo amortiguado para solución oral y el polvo pediátrico no amortiguado para solución oral deben ser reconstituidos previamente a su administración siguiendo las instrucciones del fabricante.

Tabla III

Dosis de ddl en solución oral pediátrica para niños en función de la superficie corporal

Dosis (mg/12 horas) (ml)	Superficie corporal (m ²)
125 (12,5)	1,1 - 1,4
94 (9,5)	0,8 - 1,0
62 (6)	0,5 - 0,7
31 (3)	≤ 0,4

9.9. Dosificación y posología

Los primeros ensayos clínicos con dosis bajas de didanosina (200 mg al día), produjeron aumentos de linfocitos T CD4+ y disminuciones notables de la proteína viral p24, así como de la viremia. A dosis altas (750 mg al día o superiores) aparecen problemas de toxicidad.

La dosificación viene determinada por el peso del paciente (en el caso de un adulto) y por la superficie corporal (en el caso de un niño). Son las siguientes:

- Dosificación en adultos: comprimidos masticables/dispersables y amortiguados. Dos comprimidos convenientemente amortiguados para prevenir la inactivación en medio gástrico. Personas de 60 kg de peso o más 200 mg/12 horas. Personas de menos de 60 kg de peso, 125 mg/12 horas.

Solución oral preparada a partir de un polvo amortiguado. Personas de 60 kg de peso o más, 250 mg/12 horas. Personas de menos de 60 kg de peso, 167 mg/12 horas.

- Dosificación en niños: la dosis a administrar en niños se establece en función de la superficie corporal. Comprimidos masticables/dispersables y amortiguados. La dosis a administrar se muestra en la Tabla II. Solución oral pediátrica, 10 mg/ml. La dosis a administrar se muestra en la Tabla III.

La dosis oral pediátrica recomendada oscila entre 143 y 248 mg/m² diariamente, dependiendo de la forma de administración. Algunos clínicos sugieren que se administren 300 mg/m² diarios repartidos en tres dosis.

9.10. Espectro de acción

Siguiendo la conversión intracelular a un metabolito farmacológicamente activo, la didanosina es activa *in vitro* sobre muchos retrovirus humanos y animales, incluyendo el VIH-1 y el VIH-2. También muestra cierta actividad sobre el virus de la hepatitis B.

9.11. Terapia combinada con AZT y monoterapia de la didanosina

Los pacientes que han recibido tratamiento con AZT y a los que posteriormente se les administra ddl, obtienen una mejoría superior a la que se consigue con el tratamiento continuado únicamente con AZT. Por ello, se ha recomendado comenzar la terapia anti-sida con zidovudina y después de la aparición de virus resistentes a ésta, proseguir el tratamiento con ddl. La didanosina también está recomendada en el caso de pacientes intolerantes al AZT. Recientemente, el estudio ACTG-175 ha puesto de manifiesto que la monoterapia con ddl es superior que con AZT, incluso en pacientes que nunca habían recibido tratamiento antirretrovírico. El aumento de la prevalencia de cepas del VIH resistentes al AZT podría ser la razón de esta mayor eficacia de la didanosina. Midiendo los niveles de ARN viral en plasma y los niveles de linfocitos T CD4+, se ha demostrado que la terapia combinada de AZT-ddl es en primer lugar muy segura y en segundo lugar mucho más efectiva que el tratamiento único con AZT, habiéndose demostrado además un aumento de la supervivencia.

10. BIBLIOGRAFIA

- [1] Carrasco, L. "El virus del sida: un desafío pendiente". Ed. Hélice, enero, (1996).
- [2] Lozano, C.; Cigüenza, R.; García, T. y Montero, E. "Virus causante del síndrome de inmunodeficiencia adquirida". Enfermedades infecciosas e intoxicaciones, 3ª ed. Ediciones Luzan 5 S.A. Separata de Actualización (1991).
- [3] Gómez, D. "Microbiología Médica", 13ª ed. Edit. El Manual Moderno S.A. D. C.V. México D.F. pág. 541 - 551 (1990).
- [4] Rodríguez, G. y Picazo, J.A. "Microbiología Médica" vol.1, edit. Mosby (Madrid), pág. 582 - 601 (1996).
- [5] Martínez, C. y Pacheco, E. "Perspectivas de las vacunas en la terapéutica

contra el virus VIH". Farmacéuticos (Revista del Consejo General), 197, pág. 31 - 33 (1996).

[6] Michael, J.G. y Karn, J. "Progress in anti-VIH structure based drug design". Tibtech, 13, pág. 430 - 437 (1995).

[7] González-Lahoz, J. y Nájera, R. "Estado actual y perspectivas futuras de la terapia antirretrovírica anti-VIH". Publicación oficial de la Sociedad Española Interdisciplinaria de sida (S.E.I.S.I.D.A.), 4 (8), pág. 443 - 445 (1993).

[8] González-Lahoz, J.M. "Tratamiento retroviral del síndrome de inmunodeficiencia adquirida". Farmacéuticos (Revista del Consejo General), 181, pág. 46 - 53 (1994).

[9] González-Lahoz, J.M. "Perspectivas del tratamiento antirretrovírico". Simposium Satélite 1 de la III Reunión nacional sobre el sida. Publicación oficial de la Sociedad Española Interdisciplinaria de sida (S.E.I.S.I.D.A.), 7 (4), pág. 225 - 227 (1996).

[10] Ministerio de Sanidad y Consumo. "Últimas recomendaciones de tratamiento antirretroviral del adulto del Consejo Asesor del sida en España". Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud, 20 (6), pág. 130 - 133 (1996).

[11] De Clercq, E. "La quimioterapia". Mundo Científico, 12 (124), pág. 418 - 425 (1995).

[12] Williams, D.; Kovacs, J.; Huffman, M.; Borrone, D.; Berger, B.A. y Avedikian J. "Pharmacotherapy of VIH". American Pharmacy, 34 (2), pág. 60 - 69 (1994).

[13] Clemente, M.; Menzo, S.; Bagnarelli, P.; Valenza, A.; Paolucci, S.; Sampaolesi, R.; Manzin, A. y Varaldo, P.E. "Clinical use of quantitative molecular methods in studying human immunodeficiency virus type I infection". Clinical Microbiology Reviews, 9 (2), pág. 135 - 147 (1996).

[14] De Clercq, E. "Antiviral therapy for human immunodeficiency virus infections". Clinical Microbiology Reviews, 8 (2), pág. 200 - 239 (1995).

[15] Verdejo, J. "Porcentajes y factores de riesgo de acontecimientos adversos rela-

cionados con didanosina en el Programa de Acceso Expandido". Publicación oficial de la Sociedad Española Interdisciplinaria de sida (S.E.I.S.I.D.A.), 6 (5), pág. 395 (1995).

[16] Verdejo, J. "Lamivudina o estavudina en combinación de dos o tres fármacos contra la replicación *in vitro* del VIH-1". Publicación oficial de la Sociedad Española Interdisciplinaria de sida (S.E.I.S.I.D.A.), 7 (7), pág. 429 (1996).

[17] Nájera, R.; González-Lahoz, J.; de Andrés, R. "XI Conferencia Internacional sobre el sida", Vancouver, julio 1996. Publicación oficial de la Sociedad Española Interdisciplinaria de sida (S.E.I.S.I.D.A.), 7 (10), pág. 574 - 576 (1996).

[18] Clolet, B. "Actividad *in vitro* contra el VIH y un perfil de toxicidad favorable de 2', 3'-dideoxiinosina". Publicación oficial de la Sociedad Española Interdisciplinaria de sida (S.E.I.S.I.D.A.), 1 (1), pág. 25 (1990).

[19] Gatell, J.M. "Dideoxiinosina". Publicación oficial de la Sociedad Española Interdisciplinaria de sida (S.E.I.S.I.D.A.), 2 (3), pág. 117 (1991).

[20] "Didanosine". AHFS Drug Information® 95, pág. 416 - 426 (1995).

[21] Gatell, J.M. "Papel del ddl en el tratamiento de la infección por VIH". Simposium 1 de la II Reunión nacional sobre el sida. Publicación oficial de la Sociedad Española Interdisciplinaria de sida (S.E.I.S.I.D.A.), 5 (3), pág. 143 (1994).

[22] Juega, J.; Pedreira, J.D.; Sánchez, E.; Martínez, V.; Veira, C. y Rodríguez, A. "Tratamiento con didanosina en la infección por VIH". Comunicación B-2 de la II Reunión nacional sobre el sida. Publicación oficial de la Sociedad Española Interdisciplinaria de sida (S.E.I.S.I.D.A.), 5 (3), pág. 154 - 155 (1994).

[23] Barry, M.; Howe, J.L.; Ormesher, S.; Back, D.J.; Breckenridge, A.M.; Bergin, C.; Mulcahy, F.; Beeching, N. y Nye, F. "Pharmacokinetics of zidovudine and dideoxyinosine alone and in combination in patients with the acquired immunodeficiency syndrome". Br. J. Clin. Pharmacol., 37, pág. 421-426 (1994).

[24] Gatell, J.M. "Farmacocinética de 2', 3'-dideoxiinosina (BMV-40900), un

nuevo antivírico frente al VIH, tras la administración de dosis única por vía intravenosa a perros Beagle". Publicación oficial de la Sociedad Española Interdisciplinaria de sida (S.E.I.S.I.D.A.), 2 (7), pág. 306 (1991).

[25] Burger, D.M.; Meenhorst, P.L. y Beijnen, J.H. "Concise overview of the clinical pharmacokinetics of dideoxynucleoside antiretroviral agents". Pharmacy World & Science, 17 (2), pág. 25 - 30 (1995).

[26] Faulds, D. y Brogden, R.N. "Didanosine: a review of its antiviral activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential in human immunodeficiency virus infection". Drugs, 44 (1), pág. 94 - 116 (1992).

[27] Lambert, J.S.; Seidlin, M. y Reichman, R.C. "2', 3'-dideoxyinosine (ddI) in patients with the acquired immunodeficiency syndrome or aids-related complex. A phase I trial". N. Engl. J. Med., 322, pág. 1.333 - 1.340 (1990).

[28] Yarchoan, R.; Pluda, J.M. y Thomas, R.V. "Longterm toxicity/activity profile of 2', 3'-dideoxiinosine in aids or aids-related complex". Lancet, 1, pág. 526 - 529 (1990).

[29] Collier, A.C.; Coombs, R.W. y Fischl, M.A. "Combination therapy with zidovudine and didanosine compared with zidovudine alone in HIV-1 infection". Ann. Intern. Med., 119, pág. 786 - 793 (1993).

[30] González-Lahoz, J.M. "Ensayo clínico controlado de comparación entre continuación con zidovudina o didanosina en la infección con VIH". Publicación oficial de la Sociedad Española Interdisciplinaria de sida (S.E.I.S.I.D.A.), 4 (1), pág. 21 - 22 (1993).

[31] Verdejo, J. "Cambio de zidovudina a didanosina en pacientes con infección sintomática por VIH y progresión de la enfermedad". Publicación oficial de la Sociedad Española Interdisciplinaria de sida (S.E.I.S.I.D.A.), 8 (1), pág. 23 (1997).

Puede Suscribirse a

INDUSTRIA FARMACEUTICA
ANALITICA Y BIOTECNOLOGIA

Por:

Teléfono: (91) 345 64 00

Internet: www.alcion.es

Fax: (91) 345 39 45

Correo: Triana, 53
28016 Madrid