

11227
35
2ej-



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL REGIONAL " 20 DE NOVIEMBRE "

I. S. S. S. T. E.

ZIDOVUDINA EN INMUNODEFICIENCIA



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TESIS DE POSGRADO
MEDICINA INTERNA

P R E S E N T A :

DRA. CARMEN LETICIA GONGORA SALGADO



1992



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

Introducción	1
Síndrome de inmunodeficiencia adquirida	3
Zidovudina	6
Farmacocinética	8
Administración intravenosa	8
Administración oral	8
Distribución	9
Mecanismos de acción	10
Metabolismo y excreción	10
Efectos serológicos y en células sanguíneas	11
Efectos adversos	11
Dosificación	12
Bibliografía	15

ZIDOVUDINA EN INMUNODEFICIENCIA

INTRODUCCION

Desde la identificación del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se han usado numerosas drogas antivirales: de las cuales han aportado mejores resultados los análogos de los nucleótidos, siendo la Azidotimidina (ZIDOVUDINA) uno de los más estudiados. Este medicamento está disponible para uso oral desde abril 1987.

Comparada con Timidina la ZIDOVUDINA difunde a través de las membranas celulares de eritrocitos y linfocitos humanos de una manera no facilitada, no concentrada, sin la ayuda de transportadores debido a su naturaleza lipofílica; es fosforilada en la posición 5' a Trifosfato de ZIDOVUDINA por la kinasa de Timidina, ya fosforilada inhibe la incorporación de la Transcriptasa inversa de la Timidina viral dentro del DNA viral. La fosforilación dentro de la célula huésped es necesaria para activar la Zidovudina, así se incrementan las concentraciones de 5'-Trifosfato de Zidovudina, hecho que reduce la síntesis viral del DNA.

En linfocitos T humanos la Zidovudina reduce la inducción citopática del VIH, la actividad de la Transcriptasa inversa, expresión de antígeno p24, replicación viral y la liberación de partículas, aumenta el recuento de linfocitos T4 con aumento de la relación CD4/CDS, incrementa el número y aumenta la actividad de las células asesinas naturales. Proporciona mejoría en la sobrevida del paciente con Síndrome de Inmunodeficiencia

Adquirida, con menor incidencia de infecciones por gérmenes oportunistas e inversión de la anergia cutánea, mejoría en la escala de Karnofsky e incremento en el peso corporal.

Las dosis inicialmente recomendadas de Zidovudina son de 1.500 mgrs en 24 hrs. es efectiva; sin embargo, se asocia a una toxicidad muy importante: por lo que se han propuesto dosis menores; una de ellas 100 mgrs vía oral cada 4 horas con buena tolerancia, pocos efectos adversos y ausencia de infecciones oportunistas por largo plazo; sin embargo, con el tiempo el virus y la producción del antígeno p24 tienden a retornar a niveles de pretratamiento con disminución en el recuento de linfocitos T4.

SÍNDROME DE INMUEFICIENCIA ADQUIRIDA

El Síndrome de Inmunodeficiencia Humana Adquirida (SIDA), fue primeramente descrito en 1981. El SIDA resulta de un defecto en el sistema inmune celular; los linfocitos B son de vida corta (días) que entran a la circulación cuando se producen anticuerpos circulantes contra antígeno específico en respuesta a estimulación de inmunoglobulinas de antígeno de superficie, los linfocitos T que son de larga vida (años) y que cada uno reconoce solo un antígeno, pero los derivados de linfocitos T. Tienen diferentes funciones: el linfocito T4 es una figura central en la respuesta inmune, intimamente comprometida con monocitos y macrófagos, células T8 (citotóxicas/supresoras), células Natural Killer y células B. El agente etiológico responsable del SIDA es el virus "VIH", también conocido como virus asociado a linfadenopatía (LAV) y virus linfotrópico de células -T humanas tipo III (HTLV-III); que lo caracterizan como un retrovirus por poseer la enzima "Transcriptasa inversa", que ataca y replica selectivamente en linfocitos T4 (ayudadores/inductores) y con la replicación del virus, la célula T4 es muerta, con una depleción de linfocitos T4. Los efectos citopáticos selectivos del VIH en linfocitos T4 resulta en un desequilibrio en la relación normal de células CD4/CD8 con una disminución en reconocimiento de linfocitos de una respuesta al antígeno que resulta en incremento de susceptibilidad de infecciones oportunistas y neoplasias (1,2).

Uno de los factores determinantes para la instalación de un microorganismo en el huésped es la vía de entrada que utiliza. el VIH penetra al organismo en forma de virión libre o como

provirus, asociado a alguna célula, las condiciones en las que se encuentre el huésped en el momento de la infección modifican la probabilidad de que la infección se instale si existe alguna infección concomitante, en particular algunas de las enfermedades de transmisión sexual, la probabilidad aumenta sobre todo si existen las lesiones que favorecen su entrada. Una vez que el virus ha penetrado y se ha puesto en contacto con los tejidos del huésped para poder infectar a una célula susceptible necesita reconocer al receptor CD4, que se encuentra en la membrana celular de linfocitos T4 y en menor concentración en linfocitos B, en células del sistema mononuclear y en algunas células del sistema nervioso central, además de que el virus al infectar una célula se necesita que la porción transmembrana de la proteína gp41 de la envoltura del VIH se fusione con la membrana de la célula a la que va a infectar (3), mediante la transcriptasa inversa al RNA es transcrito al DNA formandose el DNA proviral integrandose al DNA celular llamado provirus. Los cambios observados son: 1) disminución progresiva en el número total de linfocitos a expensas de células T4; con alteraciones funcionales de estos linfocitos como disminución de la respuesta a mitógenos y antígenos. 2) Inversión de la relación CD4/CDS, hipergammaglobulinemia y disminución de células natural killer (NK) (4). Muchos pacientes pueden ser asintómicos y ser portadores del VIH; aún otros pueden ser seropositivos a anticuerpos VIH, pero no tener las características infecciones secundarias o neoplasias, aun demostrar déficits inmunes y síntomas de diarrea, fiebre, pérdida de peso, diaforesis nocturna, fatiga y linfadenopatía (ARC).

La diarrea crónica es un punto importante en la manifestación clínica de SIDA la cual puede estar asociada a proceso infeccioso o parasitario, pero el propio virus juega un papel importante en la patogenia de la lesión del intestino delgado con atrofia parcial de vellosidades, hiperplasia de criptas y aumento en la profundidad de las mismas. incremento en los tejidos de B interleucina-1 y factor de necrosis tumoral e infiltración de linfocitos, todas éstas alteraciones favorecen una mala absorción intestinal (5, 6, 7) y la presencia de gérmenes oportunistas.

Ciertas poblaciones de macrófagos y monocitos también expresan el antígeno CD4 por lo que pueden ser infectados por VIH y hospedar al virus; por lo tanto el macrófago alveolar comprometido puede explicar la alta incidencia de neumonía por pneumocistis carinii y Neumonitis intersticial linfocítica en pacientes con SIDA. Al aumentar la liberación de Interleucina-1 o Factor de Necrosis Tumoral (Caquectina) podría explicar la fiebre crónica en SIDA, ambos pirógenos endógenos producidos por monocitos. El Factor de Necrosis Tumoral es también un potente agente catabólico y puede ser importante en la patogénesis de la caquexia del SIDA.

En el cerebro las células predominantemente infectadas por VIH parecen ser monocitos y macrófagos que sirven como transporte del virus y pasar la barrera hematoencefálica dentro del sistema nervioso central, y estas células infectadas liberan enzimas monoquinasas o proteolíticas que son tóxicas a las células neurales; el VIH comparte una secuencia de aminoácidos con la Neuroleucina por lo que compite por los enlaces, lo que disminuye

el tiempo de supervivencia neuronal y que explica las manifestaciones de encefalopatía. Se manifiesta por tres síndromes: 1) Encefalitis Subaguda, 2) Síndromes Cerebrales Focales y 3) Meningitis; además de las infecciones oportunistas (8, 9).

ZIDOVUDINA

ACTIVIDAD ANTIVIRAL

La Zidovudina no tiene efecto en viriones extracelulares. Es inactiva contra purificados virales de transcriptasa inversa, es inactiva si no esta en la forma no fosforilada y es inactiva como el isómero threo pero la forma trifosfato del isómero eritro de Zidovudina es activo como un inhibidor competitivo con una gran afinidad para éstas enzimas. La Zidovudina se incorpora al DNA viral mediante bloqueo competitivo de la Timidina (pero no de adenosina, guanosin, citidina) dentro del DNA retroviral.

En células animales in vitro, la Zidovudina impide los efectos citopáticos cuando se añade a cultivos antes de la exposición retroviral; la actividad disminuye con periodos de aumento entre la inoculación viral y la administración de Zidovudina debido a que las células de diferentes especies producen diferentes niveles de Timidin Kinasa, ésto resulta en concentraciones diferentes de Zidovudina Fosforilada, la actividad antiviral de Zidovudina es variable.

En linfocitos T humanos in vitro, la Zidovudina a concentraciones de aproximadamente 1 mmol/L se ha encontrado que disminuye importantemente la citopatogenicidad inducida por el VIH, actividad de transcriptasa inversa, expresión del antígeno p24, replicación viral y liberación de partículas. La exposición anterior de linfocitos T con Zidovudina poco tiempo después de la inoculación con el virus es más efectiva ha inhibir el antígeno del VIH expresado después de la exposición. La Zidovudina se ha

encontrado que también es efectiva contra el virus de Epstein Barr y el virus de la Hepatitis B en cultivos celulares (10, 11).

FARMACOCINETICA

La farmacocinética de la Zidovudina se ha estudiado en adultos y en pacientes pediátricos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana o complejo relacionado con SIDA y en algunos modelos animales. Estudios en humanos que se han realizado con Zidovudina no han estudiado pacientes con daño hepático o renal, embarazo, mujeres en lactancia o ancianos. De manera similar, el metabolismo y excreción en humanos no están completamente estudiados.

ADMINISTRACION INTRAVENOSA

En los primeros estudios en humanos, dosis única de Zidovudina (2.5 mg/kg en infusión en 1 hora) produce una concentración máxima de 4 a 6 mmol/L en pacientes con SIDA o ARC. En seguimientos subsiguientes dosis de Zidovudina intravenosa de 1, 2.5 y 5 mg/kg en infusión en 1 hora resultó en concentraciones plasmáticas de 1.5 a 2.5, 4 a 6 y 6 a 10 mmol/L, respectivamente. Las concentraciones plasmáticas pueden variar con la dosis en una importante forma lineal sin evidencia de acumulación en pacientes con VIH recibiendo Zidovudina. Las concentraciones plasmáticas después de 4 horas de administración se encontraron en un 10% de aquellos después de 1 hora.

ADMINISTRACION ORAL

Aproximadamente 60% de la dosis de Zidovudina está disponible después de la administración oral (rango 42 a 81%), lo que sugiere una pérdida de la droga del 40% debido al primer paso

del metabolismo debido a que el 90% de la droga puede ser recuperada en la orina como metabolito o la droga sin cambio. Concentraciones plasmáticas máximas ocurren después de 0.5 a 1.5 horas en dosis de 2, 5 y 10 mg/kg produciendo concentraciones plasmáticas de 1.5 a 2, 4 a 6 y 6 a 10 mmol/L, respectivamente en pacientes con SIDA. Las dosis orales de Zidovudina de 100, 200 y 250 mg, resultaron en una concentración plasmática de 1.27 a 1.80 mmol/L. Las variaciones pueden ser debidas a la falta de control de las dosis por las diferencias individuales de peso y también pueden deberse a múltiples diferencias individuales en la proporción y extensión de absorción y eliminación de Zidovudina.

DISTRIBUCION

La Zidovudina esta ligada a proteínas plasmáticas en un 20% y se han encontrado concentraciones de la droga en más de 16 tejidos igual ó mayores que en el plasma, cruza la barrera hematoencefálica, placenta y se encuentra tambien en la leche y semen; retrasando el inicio y disminuyendo los efectos de la infección en el nacimiento. No se sabe si éstos efectos de la Zidovudina tienen algún compromiso en el no nato de mujeres embarazadas infectadas con VIH. La vía intravenosa y oral no difiere grandemente en la distribución de la Zidovudina en los diferentes tejidos del organismo. Debido a los déficit neurológicos asociados a la infección con VIH y la capacidad de la Zidovudina de atravesar la barrera hematoencefálica hacia el líquido cefalorraquídeo se han hecho múltiples pruebas. De tal manera que se ha comprobado que la ruta de administración oral o intravenosa no difiere en el líquido cefalorraquídeo teniendo concentraciones adecuadas en el cerebro contra el VIH (10, 11.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

12, 13 y 14).

MECANISMOS DE ACCION

La Zidovudina actúa por inhibición de la replicación viral por dos mecanismos:

1) La Zidovudina Fosforilada inhibe la incorporación de Timidina dentro del DNA viral por inhibición competitiva de la transcriptasa inversa, por su mayor afinidad por el virus que por la polimerasa celular, reduce la producción de DNA viral ocupando la Timidina.

2) Una vez incorporada dentro del DNA viral las terminaciones de la Zidovudina a la cadena del DNA impide el enlace fosfodiéster a su grupo 3'-ácido no reactivo (10).

METABOLISMO Y EXCRECION

El metabolismo de Zidovudina fué primeramente estudiado en cambios que produce el metabolito 3'-ácido-3'-deoxi-5'-B-D-glucopiranosiltimidina (GZVD) la cual puede ser recuperada en la orina. La Zidovudina mas que la GZVD es recuperada de la orina de los pacientes con SIDA, después de la administración oral de la droga, reportandose también que cuando se utiliza la Zidovudina in vitro, el ácido glucoronil-UDP y los microsomas hepáticos humanos incubados juntos sugieren que la enzima que cataliza ésta acción es la UDP-glucoroniltransferasa.

En pacientes infectados con VIH se ha reportado que la Zidovudina tiene una vida media corta de 1.55 ± 0.35 horas y 1.1

+ 0.2 horas y es eliminada por la orina mediante secreción tubular (10, 13, 14).

EFFECTOS SEROLOGICOS Y EN CELULAS SANGUINEAS

La proporción de CD4/CDB está normalmente disminuida por la destrucción de linfocitos. Estos CD4 normales fueron vistos como la primera causa de la inmunodeficiencia observada. En linfocitos T humanos la Zidovudina reduce la inducción citopática del VIH, la actividad de la transcriptasa inversa, expresión del antígeno p24, replicación viral y la liberación de partículas, aumenta el recuento de linfocitos CD4, con aumento de la relación CD4/CDB, incrementa el número y aumenta la actividad de las células asesinas naturales. Proporciona mejoría de la supervivencia del paciente con menor incidencia de infecciones por gérmenes oportunistas e inversión de la anergia cutánea, mejoría en la Escala de Karnofsky e incremento en el peso corporal (15, 16, 17, 18, 19).

EFFECTOS ADVERSOS

Una evaluación de los efectos adversos de las drogas contra el virus de la inmunodeficiencia humana serán complicadas por la complejidad de la enfermedad subyacente. En algunas ocasiones es difícil determinar si los efectos adversos que aparecen son directamente causados por la droga o indirectamente por exacerbación de la infección por VIH, de hecho algunas otras condiciones subyacentes diferentes al VIH pueden causar los efectos adversos aparentes.

Los efectos adversos asociados a la droga son: cefalea grave, diarrea, dolor abdominal, fiebre, convulsiones, rash, Síndrome de Steven-Johnson, confusión de moderada a severa, encefalopatía aguda, encefalopatía de Wernicke, ansiedad, manía, mialgias y náuseas; entre las alteraciones hematológicas se encuentran neutropenia, leucopenia y anemia de tipo megaloblástica por disminución de vitamina B12, que indica una depresión de médula ósea que puede requerir de transfusiones y en algunas ocasiones disminución de la dosis o hasta suspensión del medicamento, otros efectos adversos incluyen, alteraciones en las pruebas de función hepática. Al parecer el uso prolongado de Zidovudina favorece la presencia de una miopatía mitocondrial caracterizada por inflamación y degeneración de fibras con cuerpos citoplásmicos e infiltración de células CD8 (20, 21, 22); además se ha descrito la presencia de Hepatitis colestásica (23).

DOSIFICACION

Las dosis inicialmente recomendadas de Zidovudina son de 1500 mg en 24 horas, es efectiva; sin embargo se asocia a una toxicidad muy importante; por lo que se han propuesto dosis menores; una de ellas 100 mg vía oral cada 4 horas, con buena tolerancia, pocos efectos adversos y ausencia de infecciones oportunistas por largo plazo; sin embargo con el tiempo el virus y la producción del antígeno p24 tienden a retornar a niveles de pre-tratamiento con disminución en el recuento de linfocitos CD4 (24, 25), de esta forma la mayoría de los pacientes requieren por el resto de su vida del uso de la droga. Sin embargo la

Zidovudina representa una ventaja en la terapia del SIDA y ofrece mejoría en la calidad de vida e incremento de sobrevida de pacientes infectados con VIH.

BIBLIOGRAFIA

1. Greene WC. The molecular biology of human immunodeficiency virus tipe I infection. N Engl J Med 1991, 324(5): 308-316.
2. Northfelt WD., et al The Acquired immunodeficiency syndrome is a primary care disease. Ann Intern Med; 1988 (109):773-775.
3. Ho Hd. et al. Pathogenesis of infection with human immunodeficiency virus. N Eng J Med; 1987, 317 (5):278-286.
4. Cooper DA. Characterization of T-lymphocyte responses during primary infection with immunodeficiency virus. J Infec Dis: 1988 (157): 889-896.
5. Boletín Mensual SIDA/ETS. sep 1991 ano 5 (9): 2004-2013.
6. Ullrich Reinter et al. Small intestinal structure and function in patients infected with human immunodeficiency virus (HIV): Evidence for HIV-Induced enteropathy. Ann Internal Medicine 1989; 111: 15-21
7. Quiñones Alfredo et al. Gluten-free diet for AIDS-associated enteropathy. Ann Intern Med 1990; 113 (10):806
8. Koppel Barbara. Complicaciones neurales en SIDA. Infectologia año 9, num 3. 1989:171-190.
9. Loaiza Salome. Criptococosis. Infectologia; 1988, año 6 Num 8: 387-395.
10. Zimmerman TP et al. 3'-azido-3' deoxythymidine: an unusual nucleoside analogue that permeates the membrane of human erythrocytes and lymphocytes by non-facilitated diffusion. J Biol Chem: 1987, 262: 5745-5754
11. Yarchoan P Kilecker RW et al. Administration of 3'-azido-3'-deoxythymidine an inhibitor of HTLV-III/LAV replication, to

patients with AIDS or AIDS-related complex. Lancet 1986;1:575-80.

12. Klecker RW, Collins JM, Yarchoan R, et al. Plasma and cerebrospinal fluid pharmacokinetics of 3'-azido-3'-deoxythymidine; a novel pyrimidine analog with potential application for the treatment of patients with AIDS and related diseases. Clin Pharmacol Ther 1987; 41: 407-412.

13. de Miranda P, Burnette TC, Good SS: Disposition and pharmacokinetics of the antiviral drug 3'-azido-3'-deoxythymidine in monkeys and rats. Washington, DC.: Proceedings Chemotherapy American Society for Microbiology, 1987:162.

14. Yarchoan R, Weinhold KJ, Lyerly HK, et al, Administration of 3'-azido-3'-deoxythymidine, an inhibitor of HTLV-III/LAV replication, to patients with AIDS or AIDS-related complex. Lancet 1986;1:575-590.

15. Flichl M Et al. The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS related complex. N Engl J Med 1987: 185-191.

16. Flichl M., Et al. The Safety and efficacy of zidovudine (AZT) in the treatment of subjects with mildly symptomatic human immunodeficiency virus type 1 (HIV) infection., Ann Intern Med: 1990, 112: 727-737.

17. Creagh JK, et al. Survival experience among patients with AIDS receiving zidovudine. JAMA; 1988, 260: 3009-3015.

18. Moore R., et al. Zidovudine and the natural history of the acquired immunodeficiency syndrome. N Eng J Med; 1991. 324 (20): 1412-1416.

19. Richman D., et al. The toxicity of Azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS an AIDS-related complex. N

Eng J Med; 1987, 317: 192-197.

20. Dalakas M., et al. Mitochondrial myopathy caused by long-term zidovudine Therapy. N Eng J Med; 1990, 322: 1098-1105.

21. Till M et al. Myopathy with human immunodeficiency virus type I (HIV-1) infection: HIV-1 or zidovudine?. Ann Intern Med 1990, 113 (7): 492-495.

22. Dubin G, Et al. Zidovudine-induced hepatotoxicity. Ann Intern Med; 1989, 110: 85-86.

23. Fischl M., et al, A Randomized controlled trial of reduced daily dose of zidovudine in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. N Eng J Med; 1990, 323: 1009-1014.

24. Collier A., et al. Pilot of low-dose zidovudine in human immunodeficiency virus infection. N Eng J Med; 1990, 323 (15): 1015-1021.