

300627



**UNIVERSIDAD LA SALLE**

**ESCUELA DE CIENCIAS QUIMICAS  
INCORPORADA A LA U.N.A.M.**

**"FARMACOLOGIA DE MEDICAMENTOS QUE  
COMERCIALMENTE SE EMPLEAN CONTRA EL  
VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH)"**

**TESIS PROFESIONAL**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
**QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA**  
P R E S E N T A :  
**ROSA MARIA ALCARAZ MORALES**

ASESOR DE TESIS: O.F.B. ENRIQUE CALDERON GARCIA

MEXICO, D. F.

1995

**FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **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.

## AGRADECIMIENTOS

1

A Dios:

Por darme la vida, la fe y la esperanza para poder alcanzar la felicidad.

A mis padres:

Gracias por brindarme en todo momento su apoyo. Mamá, gracias por tu gran amor. Papá, gracias por tus enseñanzas, consejos y fortaleza, que han sido los cimientos para mi vida.



A Don Rafa, por el servicio que me brindó al proporcionarme el material bibliográfico correspondiente, en la Hemerobiblioteca de Investigación de la Facultad de Medicina de la U.N.A.M.

A Ruth y Miguel Herrera Espinosa por su amistad.

Con mucho cariño para mis mejores amigas durante la carrera: Myriam, Paty y Clarita.

Con gratitud les dedico la presente tesis al Q.F.B. Enrique Calderón García por ser el director de la misma, a la Q.F.B. Leticia Linares Estudillo, al D. en C. José Domingo Méndez Francisco y al Dr. Mariano Ramírez Degollado por ser los revisores de tesis y parte del jurado.

A la Universidad La Salle por haber reforzado mis valores humanos.

## INDICE

	página
1. OBJETIVOS	1
2. INTRODUCCION	2
3. DESCUBRIMIENTO DEL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH)	4
4. GEOGRAFIA GLOBAL DEL VIH/SIDA	10
América	15
Europa	18
Africa	20
Asia y Oceanía	23
5. VIRUS, RETROVIRUS Y LENTIVIRUS	30
Taxonomía de los virus	35
Retrovirus y lentivirus	35
6. EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH)	43
Clasificación	43
Características morfológicas	44
Características del genoma	44
Genes del VIH	49
Ciclo biológico	57
Variabilidad del genoma	61
Tropismo del VIH	62
7. FARMACOLOGIA DE LOS MEDICAMENTOS QUE COMERCIALMENTE SE EMPLEAN CONTRA EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA	64
Medicamentos para enfermedades graves que amenazan la vida: un acuerdo especial de la FDA	64
Evaluación <i>in vitro</i> para determinar la actividad antiviral	65
Compuestos con actividad antiretroviral <i>in vitro</i> . Estudios preclínicos	66



	página
Compuestos en fase de desarrollo clínico	88
Farmacología de los medicamentos que comercialmente se emplean contra el Virus de la Inmunodeficiencia Humana	96
Didanosina	98
Zalcitabina	108
Zidovudina	116
Terapia combinada	130
Cepas del VIH resistentes a los medicamentos	130
8. CONCLUSIONES	133
9. BIBLIOGRAFIA	134

## INDICE DE TABLAS Y FIGURAS

	pagina
Tabla 4.1 Numero total de casos reportados de SIDA en niños y en adultos	12
Tabla 4.2 Número total de casos estimados de SIDA en niños y en adultos	12
Tabla 4.3 Distribución estimada del total de adultos infectados con el VIH	13
Tabla 4.4 Distribución estimada de adultos sobrevivientes infectados con el VIH	13
Figura 4.1 Nuevos casos de SIDA y muertes a causa de ella en los E.U.A de 1985 a 1993	16
Tabla 4.5 Algunos países por continente, con mas de 1.000 casos de SIDA	27
Tabla 4.6 Los 20 países a nivel mundial, con mayor número de casos de SIDA	29
Tabla 5.1 Clasificación de los organismos vivientes	31
Figura 5.1 Sección general de un virus con capsómeros	32
Figura 5.2 Representación de un icosaedro regular y de un adenovirus	34
Tabla 5.2 Características de los virus que se utilizan para su clasificación taxonómica	36
Tabla 5.3 Clasificación común de los virus que contienen ARN y que infectan al hombre y a los vertebrados	37
Tabla 5.4 Clasificación común de los virus que contienen ADN y que infectan al hombre y a los vertebrados	38
Tabla 5.5 Características del genoma de algunas familias de virus humanos y animales	40
Tabla 5.6 Subfamilias, géneros, especies y número de miembros de la familia Retroviridae	42
Figura 6.1 Estructura del VIH	45
Figura 6.2 Relación entre el genoma del VIH y su estructura física	46
Figura 6.3 Estructuras del genoma del VIH-1 y del VIH-2	48

	página
Tabla 6.1 Función de los productos proteicos de los genes del VIH	50
Figura 6.4 Diagrama de los niveles de regulación del VIH-1	56
Figura 6.5 Representación simple del ciclo vital del VIH durante la replicación	58
Tabla 6.2 Localización del VIH en células, tejidos y fluidos en individuos infectados	63
Tabla 7.1 Sitios de acción de algunos compuestos anti-retrovirales	67
Figura 7.1 Representación del ciclo retroviral y sus sitios potenciales para una terapia antiviral específica	68
Figura 7.2 Estructuras químicas de nucleósidos análogos que presentan actividad antiretroviral selectiva	75
Figura 7.3 Algunos compuestos que se han empleado <i>in vitro</i> contra el VIH	86
Tabla 7.2 Lineamientos para el desarrollo de un agente antiviral	89
Tabla 7.3 Ejemplo de una prueba en la que se incrementan las dosis únicas y múltiples, para un activo hipotético contra el VIH	91
Tabla 7.4 Ejemplo de una prueba con intervalo en la Fase I-IIA, para dosis múltiples, de un principio hipotético contra el VIH	92
Tabla 7.5 Parámetros examinados en las pruebas de la Fase I-IIA, para un agente hipotético contra el VIH	93
Tabla 7.6 Algunos medicamentos que se encuentran en fase de investigación clínica contra el VIH	94
Figura 7.4 Algunos compuestos que están en estudio clínico contra el VIH	95
Tabla 7.7 Medicamentos que actualmente se comercializan contra el VIH	97
Figura 7.5 Rutas metabólicas para la fosforilación anabólica de didesoxinucleósidos	126
Tabla 7.8 Reacciones adversas más frecuentes ocasionadas por los nucleósidos sintéticos análogos	12

**Tabla 7.9 Formas farmacéuticas, concentraciones, presentaciones y dosis de los nucleósidos sintéticos análogos que actualmente se comercializan contra el VIH**

## 1. OBJETIVOS

1. Revisar la literatura sobre los sitios de acción de los medicamentos antivirales en el ciclo biológico del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).
2. Clasificar los medicamentos que actualmente se comercializan y emplean contra el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).
3. Analizar las propiedades farmacológicas de estos medicamentos.

## 2. INTRODUCCION

Sin embargo, un nuevo virus el cual produce una viremia persistente de por vida y causa una encefalopatía viral lenta después de un período de incubación de muchos años en promedio, podría producir una pandemia... de una magnitud única en la historia humana.

Esto es lo que el virus del SIDA está haciendo ahora.

Dr. John Seal

En el mes de junio de 1981, se reportó por primera vez una nueva y extraña enfermedad que aquejaba a la población homosexual de los Estados Unidos de América. Tiempo después, comenzó a afectar a hemofílicos y a farmacodependientes por el uso de jeringas infectadas y finalmente, a la población abierta (heterosexual). De manera simultánea, así como se diseminaba esta enfermedad en ese país, se comenzaron a tener registros de casos semejantes en diversas partes del mundo.

Esta enfermedad fue denominada como Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida, SIDA. El agente causal de la misma se aisló e identificó posteriormente y se le conoce por consenso internacional como Virus de la Inmunodeficiencia Humana, VIH.

Han transcurrido más de 13 años desde la primera vez que se reportó esta enfermedad y actualmente, todas las actividades humanas a nivel mundial y de manera radical, se han visto afectadas.

Lo anterior se debe principalmente a tres factores. El primero de ellos se refiere a las características etiológicas y epidemiológicas de la enfermedad. El segundo factor, es el hecho de que pueden transcurrir más de 15 años antes de que se presente la enfermedad vista como un síndrome; durante este intervalo de tiempo, la persona infectada y aparentemente saludable, es una fuente potencial de contagio (cuadro asintomático). Y por último, las personas cuando presentan el cuadro sintomático del SIDA, fallecen.

En la actualidad, las cifras que se tienen de las personas contagiadas por el virus de la inmunodeficiencia humana, VIH, de las que presentan el SIDA y de las que han fallecido por la enfermedad son muy elevadas, propias de una pandemia. Igual de estremecedoras son las proyecciones a corto plazo que se hacen de la misma.

La Organización Mundial de la Salud estima que para el año 2,000 y a nivel mundial, habrá 110 millones de personas contagiadas con el VIH.

Desde 1989, en los Estados Unidos de América, el SIDA ocupa la segunda causa de muerte entre los hombres de 25 a 44 años de edad y la sexta causa de muerte en las mujeres entre el mismo intervalo de edad. En 1992, ocupaba el octavo lugar entre las 10 principales causas de muerte con 33,590 defunciones.

Se han identificado las vías de transmisión más frecuentes del VIH, sus características y las enfermedades oportunistas que se presentan durante el SIDA. Entre las enfermedades oportunistas, se encuentran la tuberculosis y las enfermedades venéreas, las cuales están ocasionando graves problemas de salud mundial como epidemias.

Por otra parte, se ha encontrado también que en las primeras fases de la infección y antes de que se manifieste la inmunodeficiencia, el VIH afecta tanto al cerebro como al sistema nervioso central. Lo que ocasiona entre otras cosas, mielopatía, enfermedades del sistema nervioso periférico, meningitis y deterioración progresiva de las facultades mentales (complejo de demencial).

Ahora, se han abierto nuevos campos en el estudio epidemiológico de la enfermedad, con la comercialización de un nuevo sistema para la detección del VIH en saliva.

En la IX Conferencia Internacional de SIDA, celebrada en Berlín, Alemania en junio de 1993, se concluyó que a mediano plazo no se dispondrá de ningún tipo de vacuna; debido a la elevada variabilidad que presenta la envoltura del virus, tanto *in vitro* como *in vivo*.

El 1 de diciembre de 1994, en la celebración del Día Mundial contra el SIDA, en la Cumbre sobre el SIDA, la Organización de las Naciones Unidas declaró el estado de emergencia planetaria por esta enfermedad.

A consecuencia de lo anterior, es muy importante contar con medicamentos antivirales efectivos y específicos contra el VIH. Puesto que la propiedad que tiene el VIH de integrarse al genoma del huésped, hace que los agentes antivirales no puedan erradicar la infección, pero sí inhibir la replicación del virus manteniéndolo en fase latente.

En este trabajo, se hará una revisión de la farmacología de los medicamentos que son específicos contra el virus de la inmunodeficiencia humana y que actualmente se comercializan. No se hará mención ni de las vacunas ni de los medicamentos contra el VIH que se encuentran en fase de investigación, así como tampoco de los medicamentos que se emplean para el tratamiento de las infecciones oportunistas asociadas al síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).

### 3. DESCUBRIMIENTO DEL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH)

Aquella mañana de abril (de 1983) me presentaba ante mi equipo con un sentimiento de vergüenza. No lo habría confesado por nada del mundo, pero era cierto: sentía vergüenza. Vergüenza de que no hubiéramos descubierto aquel maldito virus antes que las gentes del Pasteur. ¡Y, sin embargo, disponíamos de todos los medios! Mi error fue el no haber creído lo bastante, desde el principio, en la amplitud de aquel cataclismo del SIDA.

Dr. Robert Gallo

El 6 de octubre de 1980, el Dr. Michael Gottlieb, investigador y clínico de la Universidad de California de Los Angeles (UCLA), atendió en el hospital de esta universidad, a un homosexual masculino de 31 años de edad que presentaba un cuadro clínico poco común.

Este paciente presentaba *Candida albicans* en boca y esófago, un déficit considerable de glóbulos blancos (baja cantidad de linfocitos T CD4+ y una elevada cantidad de linfocitos T CD8+); así como también, un grave desorden inmunitario con ganglios anormalmente inflamados. Días después, presentó fatiga extrema, asfixia, tos seca, fiebre elevada, bruscos accesos de transpiración, pérdida de peso en pocos días de varios kilogramos y neumonía por *Pneumocystis carinii*.

A inicios de 1981, en el hospital de la UCLA, había internados 5 casos más de homosexuales jóvenes que presentaban idéntico cuadro clínico.

El 5 de junio de 1981, apareció publicado en la página 2, volumen 30, fascículo 21, del Informe Semanal de Morbilidad y Mortalidad (Morbidity and Mortality Weekly Report, MMWR) de los Centros para el Control de Enfermedades de Atlanta (Centers for Disease Control, CDC), el artículo del Dr. Michael Gottlieb bajo el título "Casos de *Pneumocystis carinii*. Los Angeles". En este artículo, se describió por primera vez, un extraño síndrome que aquejaba a la población homosexual masculina. Cuando se publicó este informe ya habían fallecido dos de estos pacientes.

Por otra parte, en la primavera de 1981, el Dr. Alvin E. Friedman-Kien, jefe de servicio de la Facultad de Medicina de la Universidad de Nueva York, alertaba también de una extraña epidemia que aquejaba a los homosexuales jóvenes de esta ciudad. Este mal no tenía semejanza aparente con el encontrado en Los Angeles, ya que todos estos pacientes pre-



sentaban sarcoma de Kaposi. Lo único en común que presentaban los dos grupos de homosexuales jóvenes, era que sus sistemas de defensa inmunitaria estaban seriamente dañados.

El 4 de julio de 1981, en el boletín del MMWR, se publicó el artículo del Dr. A. E. Friedman-Kien bajo el título "Sarcoma de Kaposi y *Neumocystis carinii* entre los homosexuales varones de Nueva York y California". En este artículo se hacía una revisión de los primeros 26 casos enumerados por el Dr. A. Friedman-Kien.

El Dr. Willy Rozenbaum, epidemiólogo francés del hospital Claude Bernard de París, el 5 de junio de 1981 atendió a un paciente homosexual joven que presentaba intensa fiebre, diarrea crónica y tos seca. Posteriormente, se encontró que este paciente también tenía infección por *Neumocystis carinii*, como los pacientes del Dr. M. Gottlieb, en Los Angeles, California.

En el mes de julio de 1981, el Dr. James W. Curran, jefe del servicio de investigación de las enfermedades venéreas de los CDC, fue nombrado director de un "task force" para establecer las bases epidemiológicas de esta nueva enfermedad.

Este equipo elaboró el dossier cuyo nombre codificado fue: "CDC Protocolo 577", que consistía de un cuestionario de 23 páginas con 500 preguntas. Este cuestionario se comenzó a aplicar el 10 de octubre de 1981, tanto a la población homosexual masculina enferma como a la sana de las ciudades de Los Angeles, San Francisco, Miami y Nueva York. El dossier abarcaba aspectos económicos, sociales, educativos, lugares de residencia, países por los que se había viajado, consumo de bebidas alcohólicas, hábito en el fumar, antecedentes familiares de cáncer, incidencia de enfermedades venéreas, enfermedades padecidas, medicamentos utilizados, consumo de estupefacientes, consumo y frecuencia de nitrato de amilo ("poppers), hábitos y costumbres sexuales en casas de baños, etc.

La operación "CDC Protocolo 577" finalizó el primero de diciembre de 1981, junto con la recolección de diferentes muestras de sangre, orina, semen, secreciones, etc., de diversos homosexuales entrevistados. Para ese estudio, también se incluyeron las muestras tomadas en una necropsia realizada en septiembre de 1981, a un homosexual que había cedido sus órganos para fines de investigación.

Después de varias semanas de analizar las muestras biológicas recolectadas, los investigadores de los CDC de Atlanta no lograron determinar el agente causal de esta enfermedad. Sin embargo, para el otoño de 1981, los CDC ya habían dado por primera vez un nombre a esta extraña epidemia: "Gay Related Immuno Deficiency, GRID" (Inmunodeficiencia Relacionada a los Homosexuales).

Desde el mes de septiembre de 1981, el Dr. J. Curran, de los CDC, había solicitado en una reunión inicial con los investigadores del Instituto Nacional de Cáncer de los E.U.A. en Bethesda, Maryland, su ayuda para encontrar el agente causal de la epidemia que estaba azotando a la población homosexual masculina de los Estados Unidos. A pesar de haberles mostrado los resultados de las investigaciones realizadas hasta ese momento, la única respuesta que obtuvo de estos investigadores fue su incredulidad e indiferencia.

En el mes de febrero de 1982, el Dr. J. Curran se reunió nuevamente con el comité del Instituto Nacional de Cáncer. A esta reunión, asistió como invitado, el descubridor del primer retrovirus humano, el Dr. Robert Gallo. Por segunda ocasión, el Dr. Curran solicitó la colaboración de ese comité para determinar el agente causal de la epidemia. Proponiendo una hipótesis de origen viral para dar una explicación a la misma. El Dr. Gallo permaneció sordo ante la evidencia que mostraba la existencia de un agente infeccioso transmisor, probablemente de un retrovirus, negando así su ayuda a los CDC.

Para el mes de abril de 1982, los CDC recibían los informes sobre la existencia de 3 pacientes que padecían infección por *Pneumocystis carinii* los cuales no eran homosexuales, eran hemofílicos.

Las implicaciones que traía consigo la propagación de esta epidemia en la población norteamericana abierta, hizo que el encontrar al agente infeccioso de la misma, se volviera una prioridad nacional.

Ante esta situación, los responsables de los CDC de Atlanta, le asignaron un nuevo nombre a esta epidemia: Acquired Immuno Deficiency Syndrome, AIDS (Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida, SIDA).

Fue en el verano de 1982, cuando el Dr. Jacques Leibowitch, inmunólogo francés del Centro Hospitalario y Universitario Raymond-Poincaré, de Garches, le proporcionó al Dr. R. Gallo muestras de sangre de pacientes que presumiblemente habían sido víctimas del SIDA. Estas muestras las había recolectado en diferentes hospitales de París. Y fue bajo esta circunstancia, que el Dr. R. Gallo convencido por el Dr. J. Leibowitch, reunió a su equipo de trabajo para dar inicio a la investigación del aislamiento del virus del SIDA. Esta investigación le fue asignada al bioquímico Prem S. Sarin, quien dio inicio bajo la premisa de que se trataba de un retrovirus de la familia del HTLV.

En el invierno de 1982, ocho semanas después de que en los E.U.A. se había comenzado la búsqueda del agente causal del SIDA, Francia inició la búsqueda y el aislamiento del agente viral responsable de esta enfermedad.

El 3 de enero de 1983, el Profesor Luc Montagnier, jefe de la unidad de oncología vírica del Instituto Pasteur de París, con la idea original de buscar al virus en el inicio de la infección y no en la fase aguda de la enfermedad, preparó un cultivo con células de ganglio infectado y extraído a un homosexual. Este tejido le fue proporcionado al Profesor L. Montagnier por el Profesor W. Rozenbaum y la Dra. Françoise Brun-Vézinat, jefa del laboratorio de virología del hospital Claude-Bernard.

El Dr. Jean-Claude Cherman, encargado del laboratorio adscrito a la unidad de oncología vírica, y con la colaboración de la Dra. Françoise Barré-Sinoussi, fueron los encargados de realizar las técnicas necesarias para llevar a cabo el crecimiento y aislamiento del virus, en los cultivos de linfocitos preparados por el Profesor Luc Montagnier.

El 4 de enero de 1983, el Dr. J. Curran de los CDC, tuvo una reunión con los representantes de los bancos de sangre de los E.U.A. Se les informó que para ese entonces, se tenían registrados a 881 norteamericanos con SIDA, de los cuales 317 ya habían muerto. Considerando que el número de casos se duplicaba cada seis meses, en menos de 5 años, 100,000 norteamericanos estarían afectados por la enfermedad. Con incredulidad, ninguno de los representantes ahí reunidos, reaccionó ante esta información para tomar las medidas necesarias de protección y control en las donaciones y transfusiones de sangre. Tuvo que pasar más de un año, para que los responsables de los bancos de sangre decidieran tomar medidas al respecto.

El 27 de enero de 1983, el equipo de trabajo del Profesor Luc Montagnier hizo que proliferaran los virus en los cultivos de linfocitos infectados. De esta manera, identificaron a la enzima transcriptasa inversa, característica de los retrovirus. Al observar el comportamiento de estos cultivos, lograron establecer la diferencia que había entre el nuevo retrovirus del SIDA y el retrovirus HTLV descubierto por el Dr. Gallo. El primero de éstos, mataba a los linfocitos, mientras que el segundo, hacía que proliferaran de una manera anárquica. Por lo que concluyeron que ambos retrovirus no podían pertenecer a la misma familia.

El 3 de febrero de 1983, de los cultivos de linfocitos infectados, se tomó la primera fotografía del retrovirus causante del SIDA. Esta fotografía fue obtenida por Charles Dauguet, fotógrafo del Instituto Pasteur, mediante microscopía electrónica. Con esta fotografía, se corroboró la ausencia de parentesco morfológico entre el HTLV y el nuevo retrovirus descubierto en el Instituto Pasteur. Ni su forma estructural y manera de brotar eran semejantes al HTLV.

En el mes de abril de 1983, el gobierno de los E.U.A. otorgó un crédito de 40 millones de dólares, para la investigación sobre el SIDA.

El 13 de mayo de 1983, Françoise Barré-Sinoussi presentó en los E.U.A., en el congreso de Cold Spring Harbor, las diapositivas del retrovirus que el equipo del Instituto Pasteur había obtenido de los cultivos de linfocitos infectados. El 20 de mayo de 1983, en la revista Science, el equipo del Instituto Pasteur publicó el trabajo sobre el aislamiento de este nuevo virus (1).

Inicialmente, el equipo del Profesor Luc Montagnier denominó al retrovirus que habían aislado, como "Human T Lymphotropic Virus, HTLV". Coincidentemente, presentaba las mismas iniciales que el retrovirus "Human T-cell Leukemia Virus, HTLV" que el Dr. Gallo había aislado con anterioridad como agente causal de la leucemia. Por lo anterior y para evitar confusiones, el equipo del Profesor Luc Montagnier le asignó un nuevo nombre: "Lymphadenopathy Associated Virus, LAV".

En el verano de 1983, el equipo del Profesor Luc Montagnier, elaboró la prueba "Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, ELISA" para la detección de anticuerpos generados por la presencia del virus del SIDA en la sangre.

En junio de 1983, el Dr. R. Gallo viajó al Instituto Pasteur, para reunirse con el Profesor Luc Montagnier y su equipo de trabajo. El Dr. Gallo insistía en que el LAV no era un nuevo retrovirus, sino una variedad del HTLV.

En julio de 1983, el Profesor Luc Montagnier viajó al Instituto Nacional de Cáncer para tener una reunión con el Dr. R. Gallo y su equipo de trabajo. Y por petición del Dr. R. Gallo, les proporcionó un cultivo del LAV.

En febrero de 1984, se llevó a cabo un congreso sobre el SIDA en los E.U.A., en Park City, Utah. En esa ocasión, los representantes de los CDC de Atlanta, solicitaron al equipo del Profesor Luc Montagnier que les enviaran un cultivo del LAV.

Dos meses después, James Mason director de los CDC de Atlanta, declaró que el LAV del Instituto Pasteur es el agente más probable del SIDA.

En el mes de abril de 1984, el Dr. R. Gallo anunció que había aislado al "verdadero" virus del SIDA, asegurando que pertenecía a la familia de los retrovirus HTLV-1 y HTLV-2, y por lo cual lo nombró HTLV-3.

Las estadísticas publicadas el 22 de junio de 1984 en el boletín de los CDC, eran estremecedoras. En tres años, 4,918 norteamericanos estaban afectados por el SIDA y 2,221 habían muerto.

Posteriormente, el Dr. R. Gallo envió al Instituto Pasteur a uno de sus principales colaboradores, el biólogo M. G. Sarnagadharan, para que realizara estudios comparativos de las proteínas de los virus aislados tanto por el Instituto Pasteur como por el Instituto Nacional de Cáncer. Los resultados de estos estudios, mostraron que ambos virus eran idénticos.

Por otra parte, los CDC de Atlanta solicitaron a ambos Institutos, que les enviaran muestras conteniendo los virus LAV y HTLV-3. De los estudios realizados por los CDC, resultó que ambos virus eran iguales. Lo que faltaba por hacer, era realizar el análisis genético de ambos virus.

En el boletín del 2 de noviembre de 1984, los CDC informaron que en ocho meses los casos de SIDA se habían incrementado en un 100%.

El 21 de enero de 1985, en la revista Cell, el equipo del Profesor Luc Montagnier publicó la secuencia genética de los 9,139 nucleótidos que constituían el código genético del virus LAV (2), virus que habían aislado dos años antes.

El 26 de enero de 1985, en la revista Nature, el equipo del Dr. Robert Gallo publicó la secuencia genética del virus HTLV-3.

En estas publicaciones, se observó que el LAV y el HTLV-3 eran el mismo retrovirus. Era un retrovirus nuevo que no tenía ninguna relación, como el Dr. Gallo creía, con el primer retrovirus humano, HTLV, descubierto por él.

De esta forma, se concluyó que el LAV o HTLV-3, era el agente causal del SIDA (3).

En mayo de 1986, un subcomité del Comité Internacional sobre Taxonomía de Virus, recomendó que esta nueva subfamilia de virus se llamara "Human Immunodeficiency Virus, HIV" (Virus de la Inmunodeficiencia Humana, VIH). Quedando en desuso las siglas LAV, HTLV-3 y otras utilizadas hasta esa fecha (4).

#### 4. GEOGRAFIA GLOBAL DEL VIH/SIDA

En muchas áreas, el número de personas infectadas con el virus del SIDA es cuando menos 100 veces mayor que los casos reportados de SIDA.

Dr. James Curran

Yo sé que al principio mucha gente no quería creer que se nos venía encima una crisis. Lo sé porque yo fui uno de ellos.

Dr. Halfdan Mahler

La historia inicial de la pandemia del virus de la inmunodeficiencia humana, VIH, anterior a 1981, permanece obscura. No obstante de los reportes encontrados durante la década de los sesenta, de los casos individuales de la infección aparente por el VIH y de la manifestación de la enfermedad, la diseminación de manera significativa y mundial al parecer se inició a la mitad o a fines de la década de los 70s (5).

Se ha determinado que el período de incubación del VIH puede ser hasta de 15 años, y después de ese tiempo, presentarse el Síndrome de la Inmunodeficiencia Adquirida. Así, y por un espacio de tiempo muy largo, las personas infectadas por el VIH son focos de transmisión asintomática del virus. Este aspecto, es un factor que dificulta a nivel epidemiológico mundial, la posibilidad de llevar a cabo estimaciones estadísticas de la pandemia con una mayor precisión. Tanto la frecuencia de la infección como la mortandad por la misma, se ha incrementado geométricamente, siendo esta última del 100% (6,7).

La crisis mundial producida por el SIDA, que afecta a la salud y al desarrollo se ha agravado. Las estimaciones de la Organización Mundial de la Salud, OMS, y de los Organismos Nacionales de Sanidad han sido subestimados. Los datos y cifras entre homosexuales de los E.U.A. y en algunos países europeos indican que continúan apareciendo nuevos casos de SIDA y sólo hay un lento retroceso en su desarrollo.

Se piensa que mundialmente a cada minuto una persona es contagiada con el VIH. Durante 1988 se esperaban 150,000 nuevos casos de SIDA, esto es, de manera estimada el mismo número de casos que ha habido desde que empezó la pandemia hasta ese año (8).

Actualmente, para tener una mayor visión y poder evaluar el efecto devastador ocasionado por esta pandemia, se tiene la situación en el Africa. En el Africa Subsahariana, 1 adulto de cada 40 se encuentra infectado y en ciertas ciudades, la prevalencia es tan alta como de 1 en 3 (9).

A mediados de 1991, la Organización Mundial de la Salud, estimó que aproximadamente 10 millones de personas estaban infectadas a nivel mundial por el VIH. Dicha pandemia no está uniformemente distribuida. De las personas infectadas, al menos 6 millones se encontraban en Africa, al menos 2 millones en América, 1 millón en Asia/Oceania y 0.5 millones en Europa. De los 10 millones, 6 millones eran hombres y 4 millones eran mujeres. Aproximadamente, el 75% de las infecciones se estimó que fueron contraídas por transmisión heterosexual (con una proporción de 4:1, heterosexual:homosexual), el 10% fueron asociadas a fármacodependientes por uso de jeringas infectadas, otro 10% por transmisión perinatal y en el 5% restante, la infección fue transmitida por contacto con sangre contaminada (transfusiones, administración del factor para la coagulación en hemofílicos, por el reuso de agujas y de otros equipos para intervención invasiva, y en sistemas formales o informales para el cuidado de la salud).

En la tabla 4.1, se muestra el número total de casos reportados de SIDA en niños y en adultos. En la tabla 4.2, se muestra el número total de casos estimados de SIDA en niños y en adultos.

Al primero de junio de 1991, un total acumulado de 366,455 casos de SIDA fueron reportados oficialmente a la OMS provenientes de 162 países, incluyendo 52 países en Africa, 45 en América, 37 en Asia/Oceania y 28 en Europa. Únicamente 18 países o territorios, continúan reportando cero casos de SIDA (1 en Africa, 1 en Europa y 16 países en Asia/Oceania). Sin embargo, la cifras acumuladas de individuos que han desarrollado SIDA, se estimó en más de 1 millón de adultos y de 500,000 niños; el total global acumulado de personas con SIDA fue al menos de 1.5 millones.

En la tabla 4.3, se muestra la distribución estimada del total de adultos infectados con el VIH. En la tabla 4.4, se muestra la distribución estimada de adultos sobrevivientes infectados con el VIH.

Existen tres características generales de la pandemia global de VIH/SIDA que merecen atención: 1) en todas las áreas ya afectadas, la infección por el VIH continúa dispersándose, 2) dentro de áreas que aparentemente no estaban afectadas o lo estaban poco por la pandemia, el VIH está dispersándose algunas veces de manera considerable y rápidamente y 3) socialmente se ha convertido en algo más complejo, al igual que

Tabla 4.1 Número total de casos reportados de SIDA en niños y en adultos.  
De fines de la década de los 70s a fines de 1994 (12a).

CONTINENTE	TOTAL DE CASOS	PORCENTAJE
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	399.778	39 %
AFRICA	348.525	34 %
EUROPA	128.134	12.5%
AMERICA (EXCLUIDO E.U.A)	123.009	12 %
ASIA	20.502	2 %
OCEANIA	5.125	0.5 %
TOTAL MUNDIAL	1'025,073	100 %

Tabla 4.2 Número total de casos estimados de SIDA en niños y en adultos.  
De fines de la década de los 70s a fines de 1994 (12a).

CONTINENTE	TOTAL DE CASOS	PORCENTAJE
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	405.000	9 %
AFRICA	> 3'150,000	> 70 %
EUROPA	180.000	4 %
AMERICA (EXCLUIDO E.U.A)	> 405,000	> 9 %
ASIA	< 270,000	< 6 %
OCEANIA	< 45,000	< 1 %
TOTAL MUNDIAL	+ 4'500,000	100 %



Tabla 4.3 *Distribucion estimada del total de adultos infectados con el VIH.*  
*De fines de la década de los 70s a fines de 1994 (12a).*

REGION	NUMERO DE CASOS
AMERICA DEL NORTE	+ 1'000,000
AMERICA LATINA Y EL CARIBE	2'000,000
EUROPA OCCIDENTAL	+ 500,000
AFRICA DEL NORTE Y DEL MEDIO ORIENTE	+ 100,000
AFRICA SUBSAHARIANA	11'000,000
EUROPA ORIENTAL Y ASIA CENTRAL	+ 50,000
ASIA ORIENTAL Y EL PACIFICO	+ 50,000
ASIA DEL SUR Y SURORIENTAL	3'000,000
AUSTRALASIA	25,000
TOTAL MUNDIAL	18'000,000

Tabla 4.4 *Distribucion estimada de adultos sobrevivientes infectados con el VIH a fines de 1994 (12a).*

REGION	NUMERO DE CASOS
AMERICA DEL NORTE	+ 750,000
AMERICA LATINA Y EL CARIBE	- 1'500,000
EUROPA OCCIDENTAL	450,000
AFRICA DEL NORTE Y DEL MEDIO ORIENTE	+ 100,000
AFRICA SUBSAHARIANA	+ 8'000,000
EUROPA ORIENTAL Y ASIA CENTRAL	+ 50,000
ASIA ORIENTAL Y EL PACIFICO	50,000
ASIA DEL SUR Y SURORIENTAL	+ 2'500,000
AUSTRALASIA	+ 20,000
TOTAL MUNDIAL	15'000,000

otras epidemias ya desarrolladas en una comunidad o país específico. Estas características juntas, enfatizan el tema general de diferenciación: la pandemia del VIH/SIDA se ha convertido en un mosaico extremadamente complejo de miles de epidemias pequeñas y algunas veces independientes, pero con una frecuencia dinámica interdependiente.

Fácilmente puede ilustrarse la dispersión del VIH en áreas afectadas con anterioridad. En Abidjan, Costa de Marfil, la seroprevalencia se incrementó de alrededor del 1% en 1987, a más del 7% a principios de 1991. En Honduras, los exámenes documentados entre las mujeres prostitutas, muestran un incremento en la prevalencia al VIH del 20% en 1989, al 45% en 1990.

La propagación de la pandemia del VIH en áreas geográficas que con anterioridad no estaban afectadas o lo estaban poco, ha sido más dramática y mejor documentada en el sureste de Asia. En 1987, en Bangkok, Tailandia, aproximadamente el 1% de los farmacodependientes por uso de jeringas infectadas estaban infectados por el VIH, para 1990 en promedio el 32% de los farmacodependientes nacionales por uso de jeringas infectadas estaban infectados. A mitad de la década de los 80s, en esta misma ciudad, la infección por el VIH entre las mujeres prostitutas se registraba en forma infrecuente; a mediados de 1990, exámenes documentados a nivel nacional reportaron una seroprevalencia promedio cercana al 10%. Así, con una estimación de 400,000 personas infectadas por el VIH en menos de 5 años, la pandemia del VIH en Tailandia se ha vuelto aproximadamente diez veces mayor que la pandemia en Gran Bretaña. También los promedios nacionales pueden ocultar desarrollos dramáticos a nivel local. Por ejemplo, al norte de Thai ciudad de Chiangrai la proporción de mujeres prostitutas infectadas por el VIH, se incrementó de 1% en octubre de 1988, al 64% en junio de 1990.

Como ha quedado demostrado con anterioridad, entre farmacodependientes por uso de jeringas infectadas de la ciudad de Nueva York y de Milán, entre los hombres homosexuales de San Francisco y entre las prostitutas en Nairobi y Kigali; puede ocurrir una seroincidencia extremadamente alta por el VIH en cualquier grupo poblacional (que excede del 10% anual) cuando el virus está presente y las conductas para la transmisión de la infección son lo suficientemente propicias y frecuentes.

Un punto de diferenciación involucra la tendencia de la epidemia, lo que la hace socialmente compleja dentro de cada grupo poblacional. Por ejemplo, mientras que la seroprevalencia al VIH en el área rural de África Subsahariana era normalmente menor al 1% (con excepciones dramáticas tales como Kagera, región de Tanzania, o del distrito de Rakai en Uganda), el VIH está ahora ampliamente distribuido. En Costa de Marfil, se encuentran ahora infectados el 5% de los adultos que residen en zonas rurales y la seroprevalencia al VIH entre las mujeres embarazadas en la zona rural de Zaire, se estima en un 4%.

Si no se importara el tipo de conducta de riesgo de un determinado grupo que pueda inicialmente estar infectado, el VIH se propagaría a otras poblaciones. Por ejemplo, en muchas áreas de América Latina, los hombres homosexuales fueron inicialmente afectados con mayor severidad; sin embargo, para mitad de la década de los 80s, una proporción en el aumento de casos de SIDA involucraba a las mujeres. En México, la proporción sexual hombre: mujer en los casos de SIDA era de 16:1 en 1985, pero disminuyó a 4:1 en 1990. El aumento en el conocimiento de la distribución de la dispersión debido a las conductas de riesgo para la transmisión del VIH, combinado con el largo período de infección, sugiere que los casos aumentarán eventualmente más, en todas las comunidades humanas, y que conforme pase el tiempo, dentro de cada comunidad, la epidemiología de la infección se volverá más compleja (5).

#### América.

De los 45 países de América, todos han reportado cuando menos un caso de SIDA a la Organización Panamericana de la Salud. Para el 31 de enero de 1991, un total de 192,616 casos habían sido reportados, de los cuales 157,525 (82%) correspondieron a los E.U.A.

#### América del Norte.

En 1989, el SIDA se había convertido en la segunda causa de muerte en los E.U.A. entre los hombres de 20 a 45 años de edad. Y en 1991, el SIDA se convirtió en la quinta causa de muerte en los E.U.A. entre las mujeres de 20 a 45 años de edad.

El 1 de enero de 1991, cerca de 100,000 personas con SIDA habían muerto y para el 1 de mayo del mismo año, 171,876 casos de SIDA habían sido reportados a la OMS. En la figura 4.1, se muestran los nuevos casos de SIDA y las muertes a causa de ella en los E.U.A. en el período de 1985 a 1993.

En 1992, en los E.U.A. se estimaba que aproximadamente 1 millón de norteamericanos estaban infectados por el VIH y que alrededor de 40,000 nuevas infecciones están presentándose cada año.

En Canadá, para el 6 de mayo de 1991, un total de 4,885 casos de SIDA habían sido reportados al Centro Federal para el SIDA, de los cuales 4,826 (98.8%) fueron adultos, y de estos, 4,579 (94.9%) fueron hombres. En contraste con los E.U.A., entre los hombres adultos con SIDA, el 83% reportó actividad homosexual/bisexual, el 4% reportaron actividad homosexual/bisexual además de ser fármacodependientes por uso de jeringas infectadas y únicamente el 1% reportaron ser fármacodependientes por uso de jeringas infectadas como factor exclusivo de riesgo. Entre las mujeres canadienses con SIDA, la actividad heterosexual fue

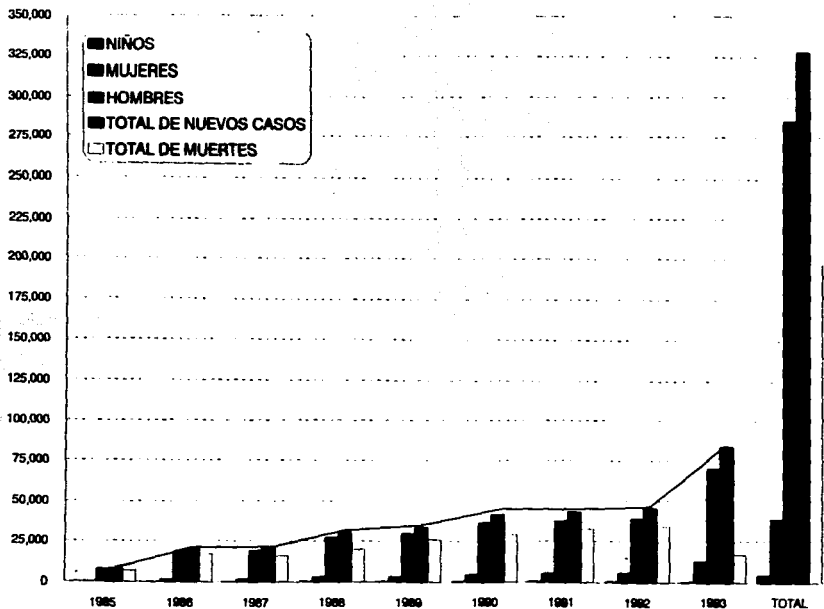


Figura 4.1. Nuevos casos de SIDA y muertes a causa de ella en los E.U.A. de 1985 a 1993 (13).

la conducta de mayor riesgo, correspondiendo al 69% de las infecciones; mientras que entre fármacodependientes por uso de jeringas infectadas se reportó únicamente el 6%. La actividad heterosexual permanece como la conducta de mayor riesgo, estando infectadas por este factor el 51% de las mujeres. La proporción de casos nacionales acumulados es de 186.3 por millón, con intervalos en las provincias que van desde 23.1 por millón (Isla Príncipe Eduardo) hasta 300.2 por millón (Columbia Británica); sin embargo, el 70% de los casos se reportaron en las provincias de Ontario y de Quebec (5).

#### América Latina y el Caribe.

La OPS estima que aproximadamente 1 millón de personas están infectadas con el VIH en América Latina y el Caribe, de las cuales al menos 150,000 son mujeres. De acuerdo a estas cifras se estima que 1 de cada 125 hombres y una de cada 500 mujeres entre los 15 a 49 años de edad, están infectadas por el VIH en América Latina y el Caribe.

En estas áreas, la proporción mayor de casos reportados de SIDA son Brasil (43%), seguido por México (17%), el Caribe Latino (12%: Cuba, República Dominicana y Haití), el área Andina (9%: Bolivia, Colombia, Ecuador, Perú, Venezuela), el Caribe (8%), el Istmo de América Central (6%) y América del Sur (4%: Argentina, Chile, Paraguay, Uruguay). Se han encontrado elevadas proporciones de casos de SIDA (por 100,000 personas) en las islas pequeñas, por ejemplo, en 1989, las proporciones fueron del 68.6% para las Bahamas, 61.4% para Bermuda y 15.3% para las Barbados.

Hasta diciembre de 1990, en el Caribe, la categoría de mayor transmisión fue de "otras/desconocida" (46%), lo que refleja la presión social y lo concerniente a la estigmatización. El 32% fue por transmisión heterosexual, el 17% por contacto homosexual o bisexual, el 5% por transmisión perinatal, el 0.5% por sangre (transfusiones y personas con hemofilia) y el 0.1% por fármacodependientes por uso de jeringas infectadas. Esto contrasta con América del Norte, en donde el 58% de casos de SIDA se atribuye a transmisión homosexual o bisexual, el 21% a fármacodependientes por uso de jeringas infectadas, el 10% a "otras/desconocida", el 5% por contacto heterosexual, el 3% por sangre y el 1% por transmisión perinatal.

En el Caribe, ha sido reportado un mayor cambio en el tipo de riesgo en los casos de SIDA, lejos del predominio por transmisión homosexual/bisexual de principios de la década de los 80s. A mediados de 1986, la proporción de casos de SIDA atribuibles por transmisión heterosexual excedió a la proporción asociada con transmisión homosexual/bisexual y en 1989, alcanzó el 65% (comparado con el 13% en 1985%). De esta forma, en Haití la relación de casos de SIDA hombre:mujer disminuyó de 3:1, en 1983 a 1.5:1 en 1990. Consecuentemente, se da un incremento en la pro-

porción de casos de SIDA en el Caribe en las mujeres (en 1989, el 36% de los casos de SIDA le correspondía a la República Dominicana).

Para el primero de mayo de 1991, México reportó a la OMS 6,510 casos de SIDA. Como en Canadá, la cantidad de farmacodependientes por uso de jeringas infectadas es de alrededor del 1% de los casos de SIDA entre adultos. Para enero de 1991, el 43% de los casos de SIDA en hombres involucraban a homosexuales, 28% a bisexuales y el 16% a heterosexuales. Como se mencionó con anterioridad, la relación de hombres entre los casos de SIDA en México, ha estado disminuyendo rápidamente de una proporción de 25:1 en 1984, a una de 4:1 en 1990; en todas las regiones, la proporción sexual hombre:mujer de los casos de SIDA en México para los años comprendidos entre 1983 a 1990, fue de 6:1. Por último, la transfusión de sangre ha contribuido con el 7% de los casos de SIDA entre los hombres y con el 66% de los casos de SIDA entre las mujeres. Se han documentado estudios en la Ciudad de México, de que los niveles de seroprevalencia al VIH son hasta del 7% entre los donadores de sangre remunerados.

La imagen epidemiológica en América Latina es más compleja. Puesto que en casi todos, si no es que en todos los países, los casos iniciales de SIDA se identificaron en hombres homosexuales o bisexuales, en farmacodependientes por uso de jeringas infectadas, en receptores de derivados de la sangre y en heterosexuales. En Brasil, entre los hombres con SIDA, la proporción atribuida por transmisión homosexual disminuyó del 89% entre 1980 a 1984, al 78% entre 1985 a 1988, mientras que la transmisión relacionada con farmacodependientes por uso de jeringas infectadas durante los mismos periodos de tiempo fueron del 1% al 9%. Entre 1985 a 1989, los farmacodependientes por uso de jeringas infectadas fueron el único y mayor factor asociado con el SIDA entre las mujeres (38% del total). En algunas áreas de Argentina, Brasil y Uruguay del 20% al 50% de los farmacodependientes por uso de jeringas infectadas están infectados por el VIH.

En resumen, la situación epidemiológica en América es extremadamente compleja e involucra una predominancia por la transmisión homosexual, a un incremento por transmisión heterosexual, con una contribución variable por farmacodependientes por uso de jeringas infectadas (5).

#### Europa.

Una estimación de 500,000 personas se encontraban infectadas en Europa, esto es 1:200 hombres y 1:400 mujeres, en edades de 15 a 49 años de edad. Al 31 de diciembre de 1990, un total acumulado de 47,481 casos de SIDA de los 31 países habían sido reportados a la OMS, representando un incremento del 51% sobre el número de casos del año anterior. Cinco

países, Francia, Italia, España, Alemania y Gran Bretaña, han acumulado el 81% (38,571) de todos los casos de Europa. La mayor incidencia acumulada es en Suiza (242.9 por 1 millón de personas), seguida por Francia (234.1), España (192.6), Italia (143) y Dinamarca (139.9). La proporción hombre:mujer por casos de SIDA en Europa es 5.9:1.

Los mayores patrones epidemiológicos reflejan diferencias entre el norte y el sur y entre el oriente y el occidente. En Europa del norte, la gran mayoría de los casos de SIDA está asociada a la conducta homosexual/bisexual (por ejemplo, 67% de casos de SIDA en Noruega, 72% en Suecia, 76% en Dinamarca). Sin embargo, en países de Europa del sur, como Italia y España, la mayoría de los casos de SIDA está vinculado a fármacodependientes por uso de jeringas infectadas (66% y 64%, respectivamente). Países que se encuentran entre España e Italia, como Francia, en donde el 20% de los casos está asociado con fármacodependientes por uso de jeringas infectadas, Suiza (35%) y Austria (28%), ocupan una posición intermedia entre estos ejes. La "banda" de alta seroprevalencia al VIH entre los fármacodependientes por uso de jeringas infectadas se extiende a través del norte de España, al sur de Francia y al norte de Italia, hacia Suiza, Austria y Yugoslavia. En Europa, la proporción relativa de casos de SIDA asociados con fármacodependientes por uso de jeringas infectadas en relación a los casos de SIDA transmitidos por contactos homosexuales/bisexuales ha estado evolucionando rápidamente: en 1983, únicamente 6 (2%) de 295 casos de SIDA fue asociado exclusivamente a fármacodependientes por uso de jeringas infectadas, mientras que en 1989, 4,532 (36%) de los 12,654 casos fueron asociados a estos. En los primeros 6 meses de 1990, el número de nuevos casos de SIDA entre los fármacodependientes por uso de jeringas infectadas, ligeramente excedió al número de nuevos casos asociados con la transmisión homosexual/bisexual.

De todos los casos europeos, el 97% se han reportado en Europa occidental. Albania es el único país de Europa que no ha reportado todavía un solo caso de SIDA. Las proporciones de los casos acumulados en Europa central y en Europa oriental, con excepción de Rumania, presentaron un intervalo de 0 a 7.3 por millón de personas, comparado con la media de los casos de 71 por millón de personas en Europa occidental (con un intervalo de 15.1 a 242.9 por 1 millón de personas). En 1989, de las 500,000 personas estimadas infectadas por el VIH en Europa, solamente alrededor de 10,000 se pensó que eran de Europa oriental o central. A pesar de estas estimaciones bajas, varios países de Europa central y oriental realizaron programas a gran escala de muestreos obligatorios. Por ejemplo, de enero de 1987 a enero de 1990, más de 47 millones de muestreos fueron realizadas en la Unión Soviética, identificándose así a 429 ciudadanos soviéticos infectados por el VIH. Fueron encontrados en estos estudios proporciones de seropositividad de 1:2 millones de donadores de sangre y de 1:1.2 millones en mujeres embarazadas.

Sin embargo, la infección por el VIH esta presente y se incrementa en los países de Europa central y oriental. Por ejemplo, en Polonia en tre 1986 y 1987, ningún caso seropositivo al VIH se encontró entre los farmacodependientes por uso de jeringas infectadas: en agosto de 1989, fue identificado el primer caso seropositivo al VIH en este grupo de riesgo. Sin embargo, para 1989, el 10% de los farmacodependientes por uso de jeringas infectadas examinados en Varsovia estaban infectados con el VIH. En forma semejante, en 1989, entre los farmacodependientes por uso de jeringas infectadas de Belgrado y en Zagreb, estaban infectados por el VIH el 39% y el 6.8% respectivamente. Además, la dramática pandemia de la infección por el VIH entre bebés y niños en Rumania (1.094 casos pediátricos de SIDA reportados en Rumania hasta el 31 de diciembre de 1990) y de la epidemia en los nosocomios de Elista, que involucró a nueve hospitales y por lo menos a 200 niños de la Union Soviética, sirve como muestra de la constante vulnerabilidad que se tiene a la infección por el VIH asociada a una inadecuada calidad en los servicios para el cuidado médico.

Finalmente, la proporción de casos de SIDA asociados por transmisión heterosexual en Europa se ha incrementado uniformemente del 6.9% en 1987 a 9.3% en 1990. La transmisión heterosexual representa un total acumulado del 6% de los casos acumulados entre hombres y del 28% entre las mujeres (5).

#### **Africa.**

Africa tiene unicamente el 8% de la población mundial, y de su población adulta entre el 55% al 60% se encuentra infectada por el VIH; aproximadamente el 75% de los adultos que han desarrollado el SIDA son africanos. Al menos 6 millones de personas están infectadas por el VIH en Africa, y con una severa igualdad en su distribución entre los sexos. En el Subsahara, 1 de cada 35 hombres y mujeres en edades de 15 a 49 años de edad están infectados por el VIH.

Sin embargo, detrás de estas estadísticas generales y a través del continente, existe una extraordinaria diversidad entre sus países y dentro de ellos.

Primero, el VIH está disperso dentro de los países con una baja prevalencia. En Nigeria, se estima que 500.000 personas se encuentran infectadas por el VIH. En 1988, la proporción de seroprevalencia entre las prostitutas era del 3% y para 1990-1991, se incremento entre un 10% y un 12%. En 1987, entre los donadores de sangre en Nigeria, habia una seroprevalencia del 0% y para 1990, se habia incrementado al 1.5%. Similarmemente, en la República de Africa del Sur, entre los africanos negros se tuvo que la seroprevalencia en mujeres sanas en 1987 era del 0.4% y en 1990 del 2.1%. De las enfermedades transmitidas sexualmente y que



se atendieron en clínicas en 1987, la seroprevalencia fue del 2.4% y en 1990 del 4%; y entre mujeres prostitutas en 1987 fue del 1.3% y en 1990 del 8%. Además, aunque para finales de 1989 se pensó que entre 45,000 y 63,000 sudafricanos negros estaban contagiados por el VIH, la estimación aumentó entre 317,000 y 446,000 para fines de 1991. Otro ejemplo, la seroprevalencia entre los donadores adultos de sangre en Yaunde, Camerún, se incrementó de 0.36% en 1987 al 1.0% en 1989.

Segundo, existen excepciones importantes para la regla general de que la seroprevalencia del VIH es mayor en las zonas urbanas que en las áreas rurales (por ejemplo, en Kagera, región de Tanzania y en Rakai distrito de Uganda), puesto que se tiene evidencia amplia de la rápida dispersión del VIH en estas áreas. En Costa de Marfil, en donde se estima que hay 400,000 personas infectadas por el VIH, la seroprevalencia al VIH-1 entre los adultos residentes fue del 2.8%, un nivel mayor que el documentado para la ciudad de Abidjan en 1986. Entre los donadores de sangre sanos de la zona rural del noreste de Zaire, la seroprevalencia al VIH se incrementó de un 2.8% en 1989, a un 5.8% en 1990. En la zona rural de Tanzania, la seroprevalencia entre las mujeres embarazadas fue del 3.1% en 1988, y se incrementó al 7.5% en 1990. Generalmente, se encuentran en aumento los niveles de prevalencia al VIH en las áreas rurales. En la provincia de Bas-Zaire, la seroprevalencia entre 1989 y 1990 fue del 7.6% entre los residentes de poblaciones grandes, del 4.0% entre los residentes de poblaciones pequeñas y del 2.0% en las poblaciones rurales. A pesar de todo, la epidemia rural está avanzando, aunque todavía con varios años de diferencia con respecto de la epidemia urbana.

Tercero, la seroprevalencia al VIH está aumentando de manera clara en algunas áreas, pero parece estable o estar estabilizada en otras áreas. Por ejemplo, en Dar es Salaam, la seroprevalencia incrementó entre las mujeres embarazadas, en 1986 del 3.6% al 8.9% en 1989. En Lusaka, Zambia la prevalencia se ha incrementado al 25% entre los casos por transmisión perinatal atendidos en clínicas, al 17% entre los donadores de sangre y al 55% entre los atendidos en clínicas para enfermedades transmitidas sexualmente. En Kampala, la seroprevalencia por transmisión perinatal se incrementó de un 10% en 1985 a más del 30% en 1990; similarmente, en Lilongwe, Malawi, en 1986, el 3% de las mujeres embarazadas estaban infectadas por el VIH y para 1989, el 18% estaban infectadas.

De manera contraria al uniforme y siempre dramático incremento tanto en alcance como en intensidad de la infección por el VIH, también son impresionantes los reportes de estabilidad de seroprevalencia o de seroincidencia. En Kinshasa, Zaire, de 1987 a 1990 la seroincidencia entre los empleados de dos grandes compañías y sus esposas, ha permanecido en el 0.6% o menos y la seroprevalencia en varias poblaciones grandes y bien estudiadas de Kinshasa han permanecido también estables, en-

tre el 4% al 6% desde 1984. En forma semejante, en Kananqa, Zaire, la seroprevalencia al VIH entre personas atendidas perinatalmente en clínicas y donadores de sangre, ha permanecido estable y a bajos niveles (entre el 1% y el 3%).

La diversidad extrema de la epidemia del VIH en Africa, es evidente por el número de hombres y mujeres infectados con el VIH y que se encuentran enfermos.

En Uganda, entre mujeres infectadas entre 15 y 19 años de edad, predomina un factor de 2.5-6:1 y en Yaunde, Camerun, la prevalencia parece más alta entre las mujeres que entre los hombres. En contraste, en Abidjan, Costa de Marfil, la proporción de hombre:mujer de casos de SIDA es de 2.5:1.

Mientras tanto, por la clara diferenciación progresiva de la epidemia del VIH en Africa, aquellas personas que generalizan sobre el "SIDA africano" o sobre las "conductas africanas", debieran poner mayor atención al respecto (1).

Desde 1988, la situación epidemiológica en la mayor parte del Africa Subsahariana se ha deteriorado. En agosto de 1988, se estimó que alrededor de 2 millones de personas estaban infectadas por el VIH. En septiembre de 1990, el número había aumentado con una estimación de 5 millones de adultos infectados por el VIH, con 70.000 casos reportados oficialmente y 600.000 casos estimados acumulados. La OMS para 1992, estimó que la cantidad total acumulada alcanzaría 2.5 millones de casos y predijo que alrededor de dos tercios de estos casos estaría entre los grupos con edad de mayor actividad económica (de los 15 a los 49 años de edad). Las implicaciones de esto, son dobles: un efecto devastador sobre las víctimas y un dilatado pero significativo efecto sobre el desarrollo socioeconómico.

El SIDA es una amenaza seria para la salud de los africanos y para el desarrollo socioeconómico de sus países. Los centros financieros y las agencias de planeación de los gobiernos de Africa, necesitan enfocar al SIDA y sus implicaciones en el desarrollo; ya que se ha observado que esta enorme enfermedad en poblaciones urbanas, ahora está dispersándose en áreas rurales.

Ningun país del Africa Subsahariana, puede tener la posibilidad de retrasar su paso para responder a la epidemia del SIDA. La prevalencia del VIH ha aumentado, de 2 millones de casos en 1988 a más de 6 millones en 1992. Ahora, una nueva clase de pobreza extrema está enraizándose: consiste en huérfanos de 1 a 10 años de edad, que se espera que su número alcance los 10 millones o más para fines del siglo.

El empeoramiento de la situación epidemiológica se confirma por los reportes de los incrementos significativos en la proporción de la infec

ción por el VIH; virtualmente, en todos los países de Africa y a todos los niveles socioeconómicos. La infección no está confinada en zonas urbanas. Algunos países están reportando incrementos en la proporción de la infección entre las poblaciones rurales y otros países están esperando sufrir incrementos similares. La evidencia concerniente a las consecuencias de mortandad: el SIDA se ha convertido en la principal causa de muerte en hombres adultos y la segunda causa entre las mujeres en varias ciudades capitales, es una tendencia evidente a través del Africa occidental. La dispersión potencial del VIH se muestra alta y los expertos predicen que para 1994 habra un total de 10 millones de infectados por el VIH en el Africa Subsahariana.

No menos afectados se encuentran los aspectos socioeconómicos. La mayor parte del grupo en edad económicamente productiva, está siendo fuertemente afectada, y en muchos casos, los familiares que sobreviven quedan sin el soporte económico. Los niños en edad escolar, el cuidado a la salud, y otras oportunidades para la vida, están en el límite de ser afectadas, así como la calidad de vida de los mayores de edad.

Debido a que el SIDA afecta a los adultos en sus principales años productivos y a través de todos los niveles sociales, la escasez de trabajo puede ser experimentada en muchos sectores, regiones y categorías laborales. Como la epidemia se disemina en las áreas rurales, la seguridad en el suministro de los alimentos también puede verse afectada.

Se están presentando las siguientes implicaciones en Africa por las consecuencias de la epidemia del SIDA:

- Consecuencias demográficas.
  - Mortandad.
  - Fertilidad. (Fecundidad.)
  - Estructura poblacional.
  - Proporción del crecimiento poblacional.
- Consecuencias en la salud.
- Aspectos en la distribución de los recursos para la salud.
- Consecuencias económicas y sociales (10).

## Asia y Oceanía.

La pandemia del VIH/SIDA en Australia y en Nueva Zelanda, recuerda la situación en el norte de Europa; la mayor cantidad de casos de SIDA (2.494 y 229, respectivamente) son entre hombres homosexuales o bisexuales. Por ejemplo, de 1982 a 1988, el 88% de los casos de SIDA en Australia estuvieron en la categoría de transmisión homosexual/bisexual, comparado con únicamente el 1% los cuales estuvieron relacionados exclusivamente a fármacodependientes por uso de jeringas infectadas.

Excluyendo a Australia y a Nueva Zelanda, los países del sureste de Asia y del oeste del Pacífico, reportaron a la OMS para el 1 de mayo de 1991, 778 casos. Japón reportó el mayor número de casos de SIDA (374), mientras que el total acumulado reportado de los demás países de esta región fue menor de los 100 casos de SIDA.

En Japón, el primer caso de SIDA fue reportado en marzo de 1985. Para el 30 de junio de 1990, 285 casos de SIDA habían sido reportados; el 93% de los casos fueron en japoneses. El 73% de los casos reportados había sido en personas con hemofilia, quienes habían recibido productos sanguíneos importados. En análisis de sangre entre japoneses con hemofilia, se encontró que el 35% estaba infectado con el VIH. Un 14% de los casos de SIDA fue entre hombres homosexuales. Los análisis de seroprevalencia entre hombres homosexuales japoneses entre 1985 y 1987, detectaron que el 1.8% estaba infectado con el VIH. En Japón, de 27 millones de donadores de sangre, 44 (1.613.000) estaban infectados, y de estos, 33 (75%) eran del área de Tokio. Con análisis limitados de sangre entre fármacodependientes por uso de jeringas infectadas en Matsumoto, no se encontró evidencia de infección por el VIH. Para mediados de 1990, la estimación oficial fue de que 3.000 japoneses estaban infectados por el VIH.

En la India, el primer reporte de una infección endémica adquirida fue en 1986, entre prostitutas en el área de Madrás (Tamil Nadu). El 1 de mayo de 1991, únicamente 60 casos de SIDA habían sido reportados oficialmente a la OMS. Sin embargo, se han realizado análisis de sangre entre mujeres prostitutas, en hombres que se atienden en clínicas de enfermedades sexuales transmisibles y en donadores de sangre. En Madrás, la seroprevalencia en prostitutas entre 1985 y 1986 fue aproximadamente del 10% y para 1990, había alcanzado el 30%. En forma semejante en Bombay, mientras que la seroprevalencia entre prostitutas era del 2% en 1988, alcanzó el 30% en 1990. En Madrás, Veilore y Bombay, la seroprevalencia al VIH entre hombres "promiscuos" que se atienden en clínicas para enfermedades sexuales transmisibles, se incrementó de aproximadamente el 1% en 1986, al 10% en 1990. En Bombay, la seroprevalencia al VIH entre donadores de sangre remunerados en 1989, fue del 1.2%. Finalmente, en el estado de Manipur localizado junto a Myanmar y el "Triángulo

lo Dorado". Áreas productoras de heroína, la seroprevalencia entre fármacodependientes locales por uso de jeringas infectadas se incrementó dramáticamente del 1% en 1988, a más del 50% en 1990. Las dimensiones precisas de la pandemia del VIH en la India se desconocen, pero una pandemia transmitida heteroséxualmente está bien definida; en contraste con la transmisión heteroséxual en Norte América y en Europa, los patrones heteroséxuales del sudeste de Asia no están estrechamente ligados con los fármacodependientes por uso de jeringas infectadas.

Un patrón similar amplio, ha emergido en Tailandia, en donde en pocos años el VIH/SIDA de ser un aspecto marginal, ahora es una crisis nacional: 1 adulto de cada 50 está infectado. Para el 1 de mayo de 1990, 94 casos de SIDA habían sido reportados a la OMS; las estimaciones del número total de tailandeses infectados por el VIH van de 85,000 a 100,000 (oficiales) y de 300,000 a 400,000 (no oficiales). Análisis realizados en 14 provincias en junio de 1989, que posteriormente se amplían a 73 provincias en junio de 1990, documentan un incremento promedio de seroprevalencia entre las prostitutas de 3.5% a 9.8% y en hombres que se atienden en clínicas para enfermedades que se transmiten sexualmente de 0% a 2.5%. La seroprevalencia entre los fármacodependientes por uso de jeringas infectadas en Tailandia, se incrementó en promedio a un 32% a mediados de 1990, mientras que en los análisis realizados en Bangkok, se ha encontrado una prevalencia al VIH que excede al 45% entre los fármacodependientes por uso de jeringas infectadas.

En resumen, la situación del VIH/SIDA en Asia y en Oceanía permanece de manera explosiva y dinámica. La velocidad de dispersión del VIH en Tailandia y la potencial ampliación de la infección del VIH en la India, sorprendió tanto a observadores nacionales como a internacionales. Aunque característicamente son muy bajos los niveles de seroprevalencia mostrados por los análisis hechos a la población tanto de Indonésia como de Filipinas, claramente existen las condiciones para la dispersión del VIH. La OMS estimó que para mediados de 1990, el número de asiáticos infectados por el VIH excederá al número de personas infectadas por el VIH en los países industrializados (5).

En la tabla 4.5, se muestran algunos países por continente, con más de 1,000 casos de SIDA. En la tabla 4.6, se muestran los 20 países a nivel mundial, con mayor número de casos de SIDA.

Es difícil predecir el curso futuro de la pandemia del VIH debido a que se conoce muy poco acerca de la dinámica de la transmisión del VIH. La OMS ha proyectado que para el año 2000, 2.5 millones de personas estarán recién infectadas con el VIH (incidencia), y la prevalencia por el VIH se incrementará a 26 millones de personas, mientras que las muertes por el SIDA alcanzará un total de 1.8 millones de personas. Estas estimaciones son conservadoras. Si no se realizan acciones efectivas para disminuir la transmisión del VIH, el número total de muertes

puede ampliarse al doble, siendo los casos de SIDA los que representen del 8% de la carga mundial de enfermedad para el año 2000, en vez del 3.5% considerado en las estimaciones iniciales. El SIDA así contribuirá con alrededor del 3.3% de la carga global de enfermedad y 1.8 millones de personas morirán de SIDA cada año. Dado el corto tiempo que la proporción de la infección requiere para duplicarse en muchos países desarrollados y la rápida dispersión de la enfermedad en países que anteriormente han tenido números de infección bajos, los números totales para el año 2000 podrán ser de dos a tres veces mayores que las proyecciones dadas anteriormente. En 1990, más del 80% de los casos infectados viven en países desarrollados y para el año 2000, se incrementará de manera estimada a un 95% (9).

La OMS estima que para el año 2000 más de 40 millones de personas estarán infectadas a nivel mundial por el VIH, mientras que por otra parte, La Coalición Global de Política para el SIDA, basada en estudios realizados por la Universidad de Harvard, estima que el número posible de personas infectados para el año 2000 sea de 110 millones. Por otra parte y de acuerdo a la OMS, en el año 2000 el mayor número de nuevos casos registrados por la infección, será en mujeres (11).

Por lo anterior y a nivel mundial, la pandemia del VIH/SIDA es un serio problema que urgentemente requiere del total apoyo tanto de los gobiernos como de la comunidad internacional, para la toma de acciones directas, inmediatas y concretas para prevenir que esta enfermedad se siga expandiendo.

Tabla 4.5 Algunos países por continente, con más de 1.000 casos de SIDA' (12 a.b).

POSICION		CONTINENTE: AFRICA PAIS	NUMERO DE CASOS	
1993	1994		1993	1994
3	1	Uganda	34.611	43.875
1	2	República Unida de Tanzania	38.719	38.719
5	3	Malawi	29.194	34.167
6	4	Zimbabwe	25.332	33.063
2	5	Kenya	38.220	30.126
4	6	Zambia	29.734	29.734
7	7	Zaire	21.008	26.131
8	8	Costa de Marfil	14.655	18.670
11	9	Etiopia	8.376	14.074
9	10	Ghana	11.044	12.303
10	11	Rwanda	10.138	10.706
12	12	Burundi	7.225	7.562
13	13	Congo	5.267	6.393

POSICION		CONTINENTE: AMERICA PAIS	NUMERO DE CASOS	
1993	1994		1993	1994
1	1	Estados Unidos de America	339.250	401.789
2	2	Brasil	43.455	55.894
3	3	Mexico	16.091	20.077
4	4	Canada	8.640	10.391
9	5	Argentina	2.767	4.971
7	6	Haiti	3.086	4.967
5	7	Colombia	3.870	4.787
6	8	Venezuela	3.150	3.937
8	9	Honduras	2.865	3.920
10	10	Republica Dominicana	2.179	2.495
11	11	Trinidad y Tobago	1.404	1.686
12	12	Bahamas	1.329	1.551

' Al 31 de diciembre.

Tabla 4.5 Algunos países por continente, con más de 1,000 casos de SIDA' (Continuación) (12 a.b).

POSICION		CONTINENTE: ASIA	NUMERO DE CASOS	
1993	1994	PAIS	1993	1994
1	1	Tailandia	3,001	13,246

POSICION		CONTINENTE: EUROPA	NUMERO DE CASOS	
1993	1994	PAIS	1993	1994
1	1	Francia	26,970	32,722
2	2	España	21,205	27,584
3	3	Italia	18,832	24,511
4	4	Alemania	10,447	11,854
5	5	Reino Unido	8,115	9,865
6	6	Suiza	3,415	4,102
7	7	Holanda	2,783	3,247
8	8	Rumania	2,545	2,907
9	9	Portugal	1,575	2,086
10	10	Bélgica	1,486	1,744
11	11	Dinamarca	1,296	1,549
12	12	Austria	1,087	1,262

POSICION		CONTINENTE: OCEANIA	NUMERO DE CASOS	
1993	1994	PAIS	1993	1994
1	1	Australia	4,258	5,075

' Al 31 de diciembre.



Tabla 4.6 Los 20 países a nivel mundial, con mayor número de casos de SIDA' (12).

POSICION		PAIS	NUMERO DE CASOS	
1993	1994		1993	1994
1	1	Estados Unidos de América	339,250	401,789
2	2	Brasil	43,455	55,894
5	3	Uganda	34,611	43,875
3	4	República Unida de Tanzania	38,719	38,719
7	5	Malawi	29,194	34,167
9	6	Zimbabwe	25,332	33,063
8	7	Francia	26,970	32,722
4	8	Kenya	38,220	30,126
6	9	Zambia	29,734	29,734
10	10	España	21,205	27,584
11	11	Zaire	21,008	26,131
12	12	Italia	18,832	24,511
13	13	México	16,091	20,077
14	14	Costa de Marfil	14,655	18,670
19	15	Etiopía	8,376	14,074
-	16	Tailandia	3,001	13,246
15	17	Ghana	11,044	12,303
16	18	Alemania	10,447	11,854
17	19	Rwanda	10,138	10,706
18	20	Canadá	8,640	10,391

' Al 31 de diciembre.

## 5. VIRUS, RETROVIRUS Y LENTIVIRUS

El mundo, dijo Paul Valery, está igualmente amenazado por dos catástrofes: orden y desorden. Así es la virología.

A. Lwoff, R. Horne and P. Tournier

Los virus son complejos de nucleoproteína, y sus tamaños varían aproximadamente entre 20 nm a 300 nm, por lo que en promedio, son 50 veces más pequeños que las bacterias. En la tabla 5.1, se muestra la clasificación de los organismos vivientes y cómo se encuentran clasificados los virus en la misma.

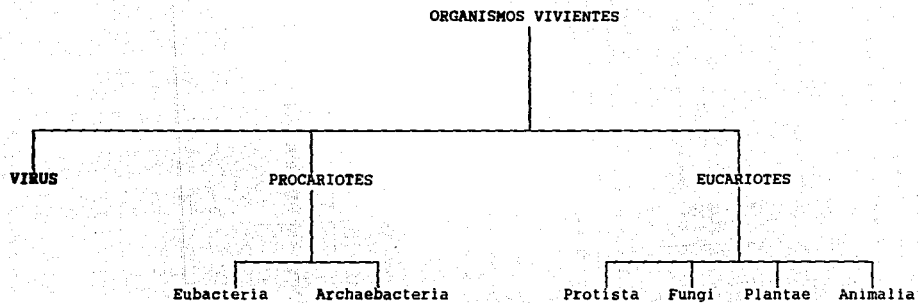
Con frecuencia y debido a sus características, surge el cuestionamiento de considerar a los virus como organismos vivientes. Los virus contienen material genético (ADN o ARN) y son capaces de reproducirse por sí mismos, por lo que se puede considerar que tienen vida. Por otra parte, los virus no son capaces de reproducirse fuera de la célula huésped, por lo que se puede considerar que no tienen vida. Los virus son el límite entre lo viviente y lo no viviente. Lo que nos hace tener presente, que existe una gama continua y con una complejidad que se incrementa desde las moléculas simples, hasta los sistemas cerrados y elaborados de las células.

Los virus pueden reproducirse únicamente dentro de células vivientes, por lo que son parásitos obligados. Una vez dentro de la célula hospedera, inactivan el ADN del hospedero y empleando su propio ADN o ARN, hacen que la célula elabore nuevas copias del virus. Los virus son transmitidos de célula a célula como partículas inertes, conocidas como viriones.

Los virus presentan una estructura muy simple. Constan de una cadena de material genético, de ADN o de ARN, que forma un núcleo rodeado y protegido por una cubierta de proteínas llamada cápside. La partícula infectante y completamente ensamblada, es el virión. Algunos virus tienen una envoltura lipoproteica adicional, proveniente de la membrana superficial de la célula huésped. Diferentes a los demás organismos, los virus no son organismos celulares.

La cubierta de los virus o cápside, está constituida por subunidades idénticas que se repiten llamadas capsómeros. Las estructuras simétricas entrelazadas de los capsómeros se pueden cristalizar. Una vez que las subunidades de un virus han sido elaboradas por el huésped, los capsómeros tienen la propiedad de autoensamblarse y de formar un nuevo virus. En la figura 5.1, se muestra en forma simplificada, la sección

Tabla 5.1 *Clasificación de los organismos vivos* (14).



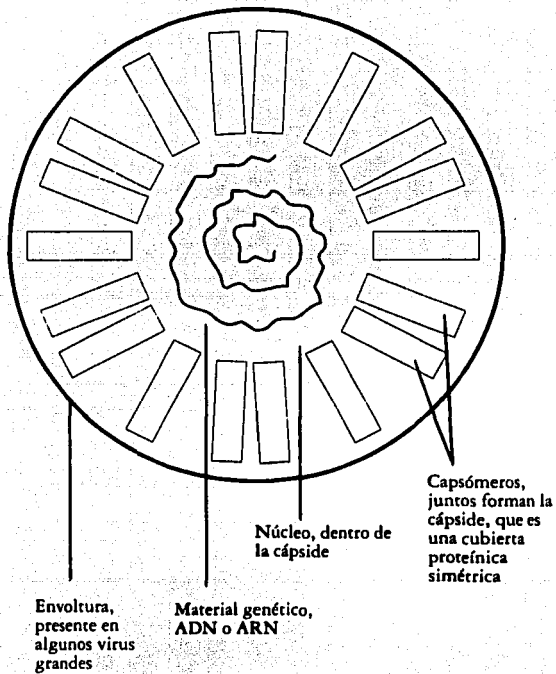


Figura 5.1 Sección general de un virus con capsómeros (14).

general de un virus y en la figura 5.2, se muestra la forma icosaédrica de la cápside que presentan algunos virus, así como también la representación del adenovirus (14).

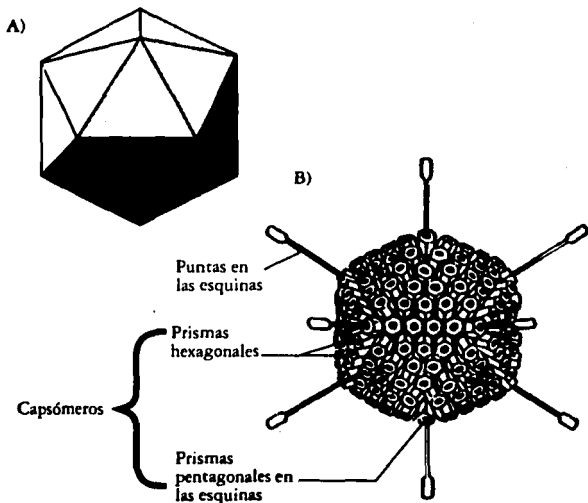
En la década de los 50's, las partículas virales fueron concebidas como paquetes de ácidos nucleicos y de proteínas. Sin embargo, la naturaleza "inerte" de la partícula viral no concordaba del todo con la actividad de la neuroaminidasa de la influenza y de las enzimas, como la lisozima, de las colas de los bacteriófagos. Durante la década de los 60's y principios de los 70's, se descubrieron enzimas virales como la polimerasa ARN en el virus vaccinia y en otros virus ARN. La enzima más notable fue la transcriptasa inversa, encontrada en retrovirus capaces de transcribir ARN a ADN. Posteriormente, se han encontrado enzimas que son capaces de realizar la función del ARN mensajero.

Los virus son los que ocasionan la mayoría de las enfermedades humanas. Algunas de estas enfermedades virales han sido de los mayores flagelos que han azotado al hombre; por ejemplo, el SIDA, la fiebre amarilla, la rabia y la poliomielitis. Los virus están presentes en los padecimientos más comunes, incluyendo infecciones agudas tanto respiratorias como gastrointestinales, así como también infecciones crónicas como la hepatitis y el herpes genital.

A pesar de lo manifiesto de las infecciones virales, llama la atención que la mayoría de éstas ocurren sin síntomas visibles (subclínicas). Así, la distinción entre la infección (multiplicación viral en un huésped infectado) y la enfermedad (la enfermedad ocasionada por la multiplicación viral y el daño resultante a los tejidos), es un punto crítico que se debe determinar en todas las enfermedades virales. En algunas infecciones virales, se llegan a presentar casos de multiplicación del virus sin enfermedad visible (como en el sarampión), mientras que en otras infecciones, la velocidad de la infección no manifiesta puede ser de 100 o más casos de multiplicación viral por cada caso clínico (15).

Muchos de los virus que afectan a los humanos y a los animales, se transmiten por inhalación, ingestión, inyección (incluyendo las mordeduras y picaduras de los artrópodos), contacto cercano (incluyendo el contacto sexual) o congénitamente (16).

Además del hecho de que muchas de las infecciones virales no son manifiestas, es claro que muchos de los virus pueden ocasionar más de una infección clínica. Tales infecciones pueden involucrar a más de un órgano o sistema (cerebro, tracto respiratorio), variando de una afección moderada a una afección fulminante o mortal (15).



**Figura 5.2 a)** Representación de un icosaedro regular. Esta figura se presenta en la cápside de algunos virus.

**b)** Representación de un adenovirus, en la que cada una de sus caras está integrada por un número determinado de capsómeros. El número total de capsómeros es de 252, 240 hexagonales y 12 pentagonales en sus esquinas (14).

### **Taxonomía de los virus.**

Los virus están divididos en familias, en base al tipo y forma del ácido nucleico del genoma, así como también, al tamaño y a la forma de la subestructura y al modo de replicación de la partícula viral. Dentro de cada familia, la clasificación en género y especie, se basa en la antigenicidad y en otras propiedades.

Probablemente, la mayoría de los principales grupos de virus ya han sido identificados, particularmente aquellos que infectan al hombre y a los animales vertebrados de importancia directa para el hombre (17).

En la tabla 5.2, se presentan las diferentes características que se consideran para efectuar la clasificación taxonómica de los virus.

En la tabla 5.3, se muestra la clasificación de las principales familias de virus ARN que infectan al hombre y a los vertebrados. En la tabla 5.4, se muestra la clasificación de las principales familias de virus ADN que infectan al hombre y a los vertebrados.

Más de 61 familias de virus han sido reconocidas por el Comité Internacional de Taxonomía de Virus y 21 de ellas, incluyen virus que infectan al hombre y a los animales (16).

En la tabla 5.5, se indican las características del genoma que presentan las familias de virus que infectan al hombre y a los animales.

### **Retrovirus y lentivirus.**

Retroviridae es el nombre taxonómico de una extensa familia de virus que contienen ARN, algunos de los cuales producen tumores malignos o leucemias en los animales. Anteriormente, a estos virus se les conocía como virus tumorales ARN, leucovirus u oncornavirus (del griego onkos, tumor y ARN). El nuevo nombre de retrovirus (del latín retro, invertir) se deriva del criterio de clasificación que indica que estos virus contienen la enzima transcriptasa inversa (18).

Los viriones de los retrovirus son esféricos y están constituidos por una cubierta que contiene lípidos. Los peplómeros rodean a la cápsida que es icosaédrica, la cual contiene una nucleocápsida helicoidal. Los viriones tienen un diámetro de entre 80 nm a 130 nm. El genoma contiene dos moléculas idénticas, con sentido positivo y cada cadena consiste de ARN sencillo enlazado covalentemente. Dependiendo del virus, cada subunidad de ARN tiene un tamaño de entre 3.5 a 9 kb. Estos virus tienen siete polipéptidos principales, incluyendo la transcriptasa inversa. Las glicoproteínas del peplómero, contienen epítopes de tipo

Tabla 5.2 Características de los virus que se utilizan para su clasificación taxonómica (16).

<p><b>A. Características de los viriones.</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Tamaño del virión.</li> <li>2. Figura del virión.</li> <li>3. Presencia o ausencia de envoltura y de peplómeros.</li> <li>4. Simetría y estructura del capsómero.</li> </ol>
<p><b>B. Características del genoma.</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Tipo de ácido nucleico: ADN o ARN.</li> <li>2. Cadena: cadena simple o cadena doble.</li> <li>3. Lineal o circular.</li> <li>4. Sentido: positivo, negativo o de ambos sentidos.</li> <li>5. Número de segmentos.</li> <li>6. Tamaño del genoma o de sus segmentos.</li> <li>7. Presencia o ausencia del extremo terminal 5'.</li> <li>8. Presencia o ausencia de polipeptido ligado covalentemente al extremo terminal 5'.</li> <li>9. Presencia o ausencia del grupo poli(A) en el extremo terminal 3'.</li> <li>10. Secuencia del nucleótido.</li> </ol>
<p><b>C. Características de las proteínas.</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Número de proteínas.</li> <li>2. Tamaño de las proteínas.</li> <li>3. Actividades funcionales de las proteínas del virión, especialmente de la: transcriptasa, transcriptasa inversa, hemaqülinina, neuraminidasa y de la proteína para la unión.</li> <li>4. Secuencia de aminoácidos.</li> </ol>
<p><b>D. Replicación.</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Forma de replicación del ácido nucleico.</li> <li>2. Características de la transcripción.</li> <li>3. Características del proceso de traducción y postraducción.</li> <li>4. Sitio de acumulación de proteínas en el virión, sitio de ensamblaje, sitio de maduración y sitio de liberación.</li> <li>5. Citopatología: formación de la inclusión.</li> </ol>
<p><b>E. Características físicas.</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Estabilidad al pH.</li> <li>2. Estabilidad térmica.</li> <li>3. Estabilidad con el catión (<math>Mg^{+2}</math>, <math>Mn^{+2}</math>).</li> <li>4. Estabilidad a los solventes.</li> <li>5. Estabilidad a los detergentes.</li> <li>6. Estabilidad a la radiación.</li> </ol>
<p><b>F. Características biológicas.</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Relación serológica.</li> <li>2. Interrelación con el huésped: natural y experimental.</li> <li>3. Patogenicidad: asociación con la enfermedad.</li> <li>4. Tropismos con los tejidos: patología e histopatología.</li> <li>5. Transmisión.</li> <li>6. Relación con el vector.</li> <li>7. Distribución geográfica.</li> </ol>



Tabla 5.3. Clasificación común de los virus que contienen ARN y que infectan al hombre y a los vertebrados (17).

CARACTERÍSTICAS	CLASIFICACION											
	A R N											
Acido nucleico en el núcleo	A R N											
Simetría de la cápsida	Icosadébrica						Helicoidal				Icosadébrica	
Virus: simple o complejo	Simple			Complejo			Complejo				Complejo	
Sitio de ensamblaje de la cápsida	Citoplasmático			Citoplasmático			Citoplasmático				Citoplasmático	
Sitio de envoltura de la nucleocápsida en la célula				Membrana de la superficie		Membranas Intracitoplásmicas		Membrana de la superficie		Membranas Intracitoplásmicas		Membrana de la superficie
Reacción al tratamiento con éter	Resistente			Sensible		Sensible		Sensible		Sensible		Sensible
Número de capómeros	32	32	32	7	7							
Diámetro de la hélice de ribonucleoproteína, nm						9 - 15	18		18	11 - 13	16 - 22	
Diámetro del virión, nm	26-30	35 - 39	48-80	70	60 - 80	80 - 120	150 - 300	50 - 300	60 - 100	80 - 130	80 - 110	Aprox. 100
Peso molecular del ácido nucleico en el virión (10 <sup>6</sup> )	2.3 - 2.8	2.6	12 - 15	3 - 4	4	4 - 5	5 - 8	3 - 5	3.5 - 4.6	5.6	6 - 7	6 - 7
Familia	Picornaviridae	Caliciviridae	Reoviridae	Togaviridae	Flaviviridae	Orthomyxoviridae	Paramyxoviridae	Arenaviridae	Herpesviridae	Circoviridae	Bunyaviridae	Rotaviridae

FALLA DE ORIGEN

Tabla 5.4 Clasificación común de los virus que contienen ADN y que infectan al hombre y a los vertebrados. (17)

CARACTERÍSTICAS	CLASIFICACION						
	A. D. N.						
Simetría de la cápsida	Icosáedrica					Compleja	
Virus: simple o compuesto	Simple			Envuelto			Cubierta compleja
Sitio de ensamblaje de la cápsida	Núcleo		Núcleo	Núcleo	Citoplasma	Citoplasma	
Sitio de envoltura de la nucleocápsida			Citoplasma	Membrana del núcleo	Membrana Citoplásmica		
Reacción al tratamiento con H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> y otros solventes para lípidos	Resistente			Resistente	Sensible	Sensible	Resistente
Número de capsómeros	32	72	252		162	1.500	
Diámetro del virión, nm	18 - 26	45 - 55	70 - 90	40 - 50	100	130 - 300	230 - 300
Peso molecular del ácido nucleico en el virión (10 <sup>6</sup> )	1.5 - 2.0	3.0 - 5.0	20 - 30	2.1	80 - 150	190 - 250	160
Familia	Parvo- viridae	Papova- viridae	Adeno- viridae	Hepad- viridae	Herpes- viridae	Irido- viridae	Pox- viridae

específico y las proteínas internas expresan epítopes de tipo reactivo-cruzado (16):

La replicación del ARN en estos virus es única. El ARN del genoma sirve como molde para la síntesis del ADN viral a través de la acción de la transcriptasa inversa del virión. Después, la cadena de ARN se transforma en un híbrido ADN/ARN, seguida de la síntesis de ADN complementario. Este ADN se hace circular y se integra en el ADN del hospedero y así, se emplea para la transcripción, que incluye la transcripción completa del ARN del genoma de la especie. El ensamblaje del virión se efectúa mediante brote a través de la membrana celular. Muchos de estos virus son oncogénicos, ocasionando leucemias, linfomas, carcinomas y sarcomas. Los virus de la familia Retroviridae, son los únicos que se conocen capaces de transformar a las células del hospedero y simultáneamente producir virus (16,18).

Los retrovirus son un grupo de virus altamente especializados, cuyos miembros están estrechamente relacionados en su organización genética, en la estructura del virión y en la forma de replicación. A pesar de que presentan aspectos en común, estos virus despliegan una diversidad sin paralelo, de efectos biológicos sobre su huésped. Además, los retrovirus pueden presentar cambios dramáticos en la estructura de su genoma durante la infección de un solo hospedero. Por ejemplo, se tiene la formación reproducible de oncógenos mediante virus oncogénicos lentos, en la que series elaboradas y orquestadas de eventos de recombinaciones y mutaciones ocasionan la patogénesis viral no benigna, durante el ciclo de vida en ciertos ratones. También, se observa la rápida variación en la secuencia nucleotídica del gene de la envoltura del virus de la inmunodeficiencia humana, VIH, y de otros retrovirus. Los genomas de los retrovirus, son extraordinariamente versátiles y tienen una rapidez de mutación y de recombinación sumamente elevadas (19).

Por sus características moleculares y biológicas, se han identificado tres subfamilias de retrovirus. Los virus de la subfamilia Oncornaviridae (del griego onkos, tumor y ARN) están asociados con sarcomas y leucemias en una amplia variedad de especies animales, mientras que otros, aparentemente no causan malignidad. Los virus de la subfamilia Spumaviridae (del griego spuma, "espuma") presentan la característica de formar vacuolas (sincitios) y espuma dentro de las células infectadas. Aunque se les ha asociado a efectos citopáticos en tejidos celulares, no se les ha vinculado con ninguna enfermedad. Los virus de la subfamilia Lentiviridae (del latín lenti, "lento"), del tipo maedi-visna, presentan un largo periodo de incubación entre la infección y la enfermedad, y no inducen la formación de tumores. Generalmente, este grupo de virus está asociado a encefalopatías crónicas, neumonía, artritis, deficiencias inmunológicas y anemia hemolítica. Se han identificado en caballos, cabras, ovejas, primates, gatos, ganado vacuno y humanos.

Tabla 5.5 Características del genoma de algunas familias de virus humanos y animales (16).

Virus ARN	
Características del genoma	Familia
ARN de cadena simple, sentido positivo, no segmentado, no envuelto	Picornaviridae, Caliciviridae
ARN de cadena simple, sentido positivo, no segmentado, envuelto	Togaviridae, Flaviviridae, Coronaviridae
ARN de cadena simple, sentido negativo, no segmentado, envuelto	Rhabdoviridae, Filoviridae, Paramyxoviridae
ARN de cadena simple, sentido negativo, segmentado, envuelto	Orthomyxoviridae
ARN de cadena simple, con doble sentido, segmentado, envuelto	Bunyaviridae, Arenaviridae
ARN de cadena doble, sentido positivo, segmentado, no envuelto	Reoviridae, Birnaviridae
ARN de cadena simple, cambio a ADN sin replicación, sentido positivo, no segmentado, envuelto	Retroviridae
Virus ADN	
Características del genoma	Familia
ADN de cadena simple/doble, no envuelto	Hepadnaviridae
ADN de cadena simple, no envuelto	Parvoviridae
ADN de cadena doble, no envuelto	Papovaviridae, Adenoviridae
ADN de cadena doble, envuelto	Herpesviridae, Poxviridae, Iridoviridae

Estas subfamilias, pueden generalmente agruparse de acuerdo a sus características morfológicas y patológicas; sin embargo, puede presentarse entre ellas sobreposiciones de sus propiedades biológicas. Los espumavirus y los lentivirus se asocian más frecuentemente con cambios citopáticos en las células infectadas. No obstante, las subfamilias de los retrovirus pueden infectar y replicarse en las células sin presentar actividad citósida (17,18).

En la tabla 5.6, se muestra el número de miembros de la familia Retroviridae que afectan al hombre y a los animales.

El retrovirus humano que más recientemente se ha identificado y que es un lentivirus, es el que está asociado con el Síndrome de la Inmunodeficiencia Humana, SIDA. Este virus, se distingue fácilmente por su morfología y estructura de otros retrovirus humanos conocidos. El nombre que se le asignó de virus de la inmunodeficiencia humana, VIH, indica la fuerte relación que tiene con la inmunodeficiencia y se ha clasificado en una subfamilia independiente de retrovirus humanos. Se han identificado dos tipos del virus de la inmunodeficiencia humana: el VIH-1, que es completamente exógeno, el que más se ha dispersado y el más virulento y el VIH-2, que se le ha aislado en el África occidental. Las principales diferencias entre el VIH-1 y el VIH-2 se encuentran en los genes asociados a las proteínas de la envoltura (18).

Tabla 5.6 *Subfamilias, géneros, especies comunes y número de miembros de la familia Retroviridae (16).*

Familia	Subfamilia	Género	Especies comunes	Número de miembros
Retroviridae	Oncoviridae	Oncovirus tipo C	Sarcomas y leucemias virales de los ratones, gatos, ganado vacuno, aves, serpientes y primates. Virus de la leucemia asociada a las células mucosas T. tipo I y II.	> 15 > 12
		Oncovirus tipo E	Virus del tumor mamario del ratón (¿y del humano?).	?
		Oncovirus tipo D	Virus Mason-Pfizer del mono (tumor mamario?).	?
		Spumaviridae	Spumavirus	Virus que forman sincitios y espuma en humanos, monos, ganado y gatos.
	Lentiviridae	Lentivirus	Virus Visna/Maedi y de la neucemia progresiva de la oveja. Virus de la inmunodeficiencia humana.	? 02

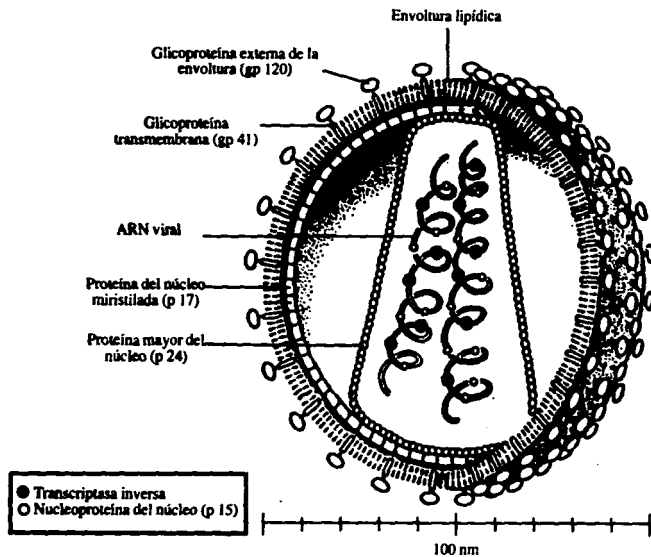


Figura 6.1 Estructura del Virus de la Inmunodeficiencia Humana (21).

## 6. EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

Para mí, todos aquellos síntomas se traducían en un mismo y único fenómeno: el hundimiento de las defensas inmunitarias. Nadie parecía darse cuenta de ello, pero yo estaba cada día más convencido: asistíamos a los primeros estramecimientos de un cataclismo.

Dr. Joseph A. Sonnabend

### Clasificación.

La clasificación del virus de la inmunodeficiencia humana es la siguiente:

Reino:	Virus
Tipo de Acido Nucleico:	Acido Ribonucleico
Familia:	Retroviridae
Subfamilia:	Lentivirinae
Género:	Lentivirus
Tipo:	Virus de la inmunodeficiencia humana-1, VIH-1  Virus de la inmunodeficiencia humana-2, VIH-2
Cepas:	Codificadas con una abreviatura geográfica informativa, seguida de una numeración secuencial escrita entre corchetes o como subíndice. Por ejemplo, VIH-1 <sub>SF33</sub> para el VIH-1 de San Francisco, aislado 33 (16,17,20).



### Características morfológicas.

El VIH tiene una estructura esférica áspera, de aproximadamente 100 nm (0.1 micras) de diámetro. De la superficie del virión, se proyectan los picos de glicoproteína, los cuales están dentro de una envoltura de fosfolípidos de doble capa y que es la que los sujeta a la superficie; esta envoltura proviene de la membrana celular del huésped. La estructura que se encuentra por debajo de estos picos es icosaédrica (21).

La proteína de la envoltura está formada por un solo y extenso polipéptido. Esta proteína está sumamente modificada por la adición de carbohidratos complejos, debido a la acción de enzimas celulares. Las porciones amino terminal de la proteína, están completamente localizadas en la parte exterior de la membrana celular y ligadas no covalentemente a los grupos carboxi terminales, los cuales están anclados a la membrana viral. La unión de la proteína de la envoltura con el núcleo, es similar a la unión de los brotes de los virus con la superficie de la célula (22).

En el interior del virión se encuentra un nucleoide cilíndrico electrodens, que contiene el ARN genómico y proteínas virales asociadas. Las proteínas internas incluyen proteínas estructurales del gen gag, la transcriptasa inversa (polimerasa ADN dependiente del ARN), así como las enzimas que se requieren para las etapas iniciales de la replicación. Este nucleoide está rodeado por una envoltura lipídica. En la figura 6.1, se muestra la estructura del VIH (21).

### Características del genoma.

La estructura del genoma del VIH es más compleja que la de los retrovirus convencionales del tipo C, incluyendo a los VLHT-1 y VLHT-2. En adición a los genes típicos de los retrovirus gag, pol y env, el VIH codifica cuando menos, ocho genes más. El genoma del VIH muestra una economía sin precedentes en su potencial de codificación, como se evidencia por la presencia de nueve genes sobrepuestos en la mitad del genoma 3' (23).

El descubrimiento más sorprendente del análisis molecular del VIH-1, es la existencia de un grupo de genes reguladores que en primera instancia determinan el diseño de un nuevo virus, su elaboración y el control del nivel de producción del mismo. La existencia de estos genes no se había previsto, debido a que no existían en otros retrovirus (22).

Por común acuerdo, los genes estructurales son gag, pol y env, los genes reguladores son tat, rev, nef, y los genes accesorios son vif, vpr, vpu, vpt, vpx y tev/tnv. En la figura 6.2, se muestra la relación

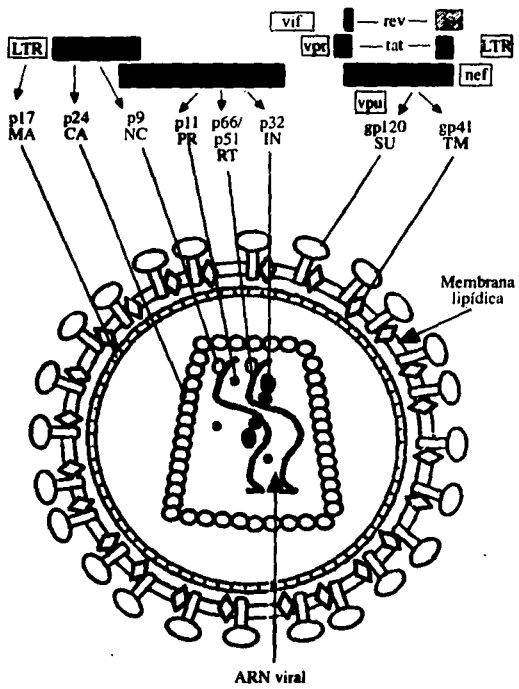


Figura 6.2. Relación entre el genoma del VIH y su estructura física (23).

entre el genoma del VIH y su estructura física. (23).

#### LTR. Componentes repetidos de larga terminación.

El genoma del VIH-1 presenta una cadena simple de ARN, que tiene aproximadamente 9,200 bases (nucleótidos) de largo. En cada virión infeccioso se encuentran presentes dos copias de esta molécula, 35S, las que tienen la misma polaridad del ARN mensajero. El ARN es convertido por la transcriptasa inversa dentro de la célula huésped, en un ADN proviral de doble cadena, que para el VIH es de aproximadamente 9,750 pares de bases de longitud. Esta elongación está en razón de la duplicación de los componentes repetidos de larga terminación, LTRs, que se encuentran a los lados del genoma viral. Las zonas del LTR definen los sitios para la circularización e integración cromosomal. El LTR-5' también contiene secuencias de transcripción reguladora y el sitio de iniciación para la transcripción.

El LTR del VIH consta de una base par con 453 en la región U3, una base par con 98 en la región R y una base par con 83 en la región U5. Las regiones U3 y R contienen elementos múltiples que regulan la expresión viral. Estos incluyen la sección TAT que es una base par con 27 y que está implicada con el sitio de iniciación de la transcripción (21).

Los LTRs poseen los códigos para la iniciación y terminación de la transcripción y contienen también los genes gag, pol y env organizados de una manera característica. Sin embargo, en adición a estos genes, el VIH-1 posee tres genes, rev, tat y nef, los cuales están implicados en la regulación del crecimiento del virus. El genoma del VIH-1 también tiene otros tres genes pequeños, vpu, vpr y vif. Debido a lo complicado de los mecanismos de empalme que operan en este virus, es posible que existan otros genes que aún no han sido identificados. El VIH-2 y el virus de la inmunodeficiencia de los simios, VIS, contienen el gen vpx, el cual no está presente en el VIH-1. Los tamaños del genoma del VIH-2 y del VIS, son ligeramente más grandes que los del VIH-1, debido principalmente, a sus largos LTRs. Su ARN es de alrededor de 9,650 bases. En la figura 6.3, se muestran los genomas del VIH-1 y del VIH-2 (24).

La expresión genética del VIH está controlada en forma adicional, por las proteínas reguladoras virales. La transcripción es un proceso complejo que involucra la acción recíproca entre las secuencias regulatorias de acción cis presentes en el LTR viral y los factores de transcripción celular de acción trans, así como también con los transactivadores virales. Las secuencias reguladoras presentes en el sitio de inicio de la transcripción, se pueden clasificar en forma general, en elementos proximales (promotor) y distales (de incremento). Hay secuencias utilizadas típicamente por la polimerasa II ARN celular. El elemento

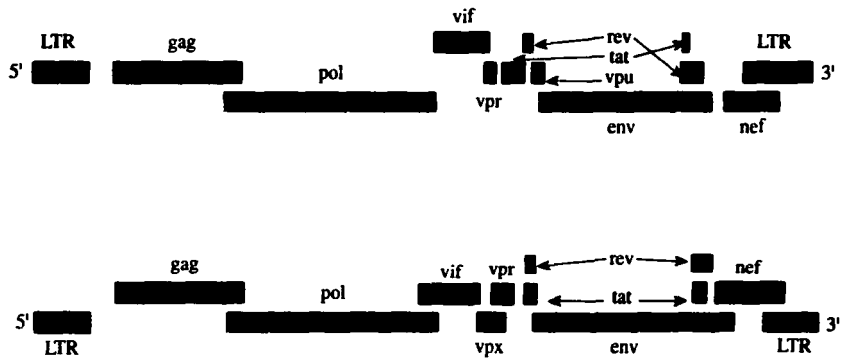


Figura 6.3 Estructuras del genoma del VIH-1 (superior) y del VIH-2 (inferior) (28).

promotor contiene la sección de la secuencia TAT, esta secuencia es la que más fuertemente se conserva de los genes que transcriben a la polimerasa II ARN, ya que determina el sitio preciso para el inicio de la transcripción (23).

La complejidad del LTR del VIH, no tiene precedentes comparándolo con los de otros retrovirus estudiados a la fecha (24).

#### ARN viral.

Existen tres diferentes tipos de ARN específicos en el virus. El primero de ellos, es el ARN de mayor tamaño y de 9.2 kb. Este es un ARN completo, no empalmado y empacado dentro de las partículas virales. Este ARN es empleado en la transferencia de las proteínas de los genes gag y pol.

El segundo tipo de ARN viral tiene un tamaño de alrededor de 4.3 kb. Las proteínas del gen env probablemente sean elaboradas por este ARN.

El tercer tipo de ARN que se encuentra presente en las células infectadas por el VIH, tiene un tamaño aproximado de 2 kb. Este ARN produce los ARN correspondientes para tat, nef y rev.

Dada la complejidad de la organización física del genoma del VIH, es probable que la diferencia del empalme pueda ser un factor central en la regulación genética. No sería extraño que el ARN del VIH se elaborara en forma diferente en distintos tipos de células y en respuesta de la variación a las condiciones de crecimiento (24).

#### Genes del VIH.

En la tabla 6.1, se muestra la función de algunos de los productos proteicos de los genes del VIH.

#### Genes estructurales.

- Genes gag, núcleo y pol, polimerasa.

Los genes gag y pol se encuentran traslapados. El gen gag codifica para diferentes componentes estructurales de las partículas virales. Este gen es traducido de manera completa por el ARNm viral, para producir un precursor poliproteínico y sus productos forman la estructura proteica central del núcleo viral. Además, favorece las funciones de unión de los ácidos nucleicos y de las membranas lipídicas (23, 24).

Tabla 6.1 Funcion de los productos proteicos de los genes del Virus de la Inmunodeficiencia Humana (22,24).

Nombre del Gen	Nombre anterior	Productos Proteicos y Pesos (kD)	Modificaciones	Funcion Conocida
172 (recombinacion repetida de la secuencia terminal)				Contiene una secuencia de genes que dirige y regula la expresion del genoma viral.
<b>Genes Estructurales</b>				
gag (inactivo)		Procesador p53: - p17, proteina nucleotilada - p24, proteina estructural fundamental - p15: - p7, proteina de union del acido nucleico - p9, proteina rica en proteina		Estas proteinas constituyen la estructura proteica central del virus y favorecen las funciones de salida de los acidos nucleicos y las membranas lipidicas.
pol (polimerasa)		Procesador mayor: - proteasa-transcriptasa inversa (p66/p51)- - endonucleasa R (p32)		Transcriptasa inversa, proteasa, integrasa y ribonucleasa.
env (envoltura)		Procesador gp160: - gp120, glicoproteina extracelular - gp41, proteina transmembrana		Proteinas de la envoltura viral que intervienen en la union con el enlace CD4 y con la fusion de la membrana.
<b>Genes Regulatorios</b>				
tat (transactivador)	tat-3, TR	p18	Fosforilada	Transactivador de todas las proteinas virales. Está relacionado con la transcripcion.
rev (regulador de la expresion en la proteina del virus)	acr/tra	p19, p20	Fosforilada	Regula la expresion de las proteinas del virus. Selectivamente regula la acumulacion de los ARNs virales.
nef (factor de regulacion negativa)	3'orf. orf8, E', F	p27	Fosforilada Nucleotilada	Disminuye la replicacion del enlace TPQ en la expresion viral.
<b>Genes Accesorios</b>				
vif (factor de infectividad del virus)	orf. orfA, P', Q	p23	--	Esencial para la infectividad del virus.
vpr (proteina viral)	0	p15	--	Incrementa la preparacion en la produccion de proteina viral. Está asociada con la particula viral madura.
vps presente en el VIH-1	0	p15, p28	Fosforilada	Procesa la eficiencia en el ensamblaje y en la liberacion del virus.
vpx presente en el VIH-2 y en el VIS	X	p16	--	Desconocida

El gen pol codifica para tres proteínas conocidas: una proteasa, un complejo transcriptasa inversa/ribonucleasa H y una integrasa/endonucleasa.

La transcriptasa inversa tiene tanto la actividad de la polimerasa ADN-ARN dependiente, como la de la ribonucleasa H, las cuales están localizadas en diferentes sitios de la misma proteína. La transcriptasa inversa es una polimerasa dependiente del catión  $Mg^{+2}$  y requiere además de una región de doble cadena como base para iniciar la síntesis del ADN a partir de una cadena simple de ARN. En la célula, los productos del gen pol, probablemente tengan función sobre las estructuras de la cápside (21).

Los productos codificados por el gen pol, de los cuales todos son enzimas, son producidos en menor cantidad que las proteínas estructurales codificadas por el gen gag.

Los productos del gen pol son potencialmente importantes como objetivos para la aplicación de medicamentos en el tratamiento del VIH, tanto por su actividad como por su especificidad viral.

La expresión de las proteínas de los genes gag y gag-pol, requieren del gen funcional rev (24).

- Gen env, envoltura.

El producto primario del gen de la envoltura, env, es un precursor que se encuentra unido al virión maduro. Sus azúcares constituyen cerca de la mitad del peso molecular de la proteína.

Los picos de glicoproteína observados en la superficie de la partícula del virus, pueden estar compuestos por trimeros glicoproteicos.

La envoltura externa de glicoproteína, contiene la mayor cantidad de receptores virales para la unión. En las células de origen linfocítico o monocítico, la mayor cantidad de receptores para el virus, son las glicoproteínas CD4. La alta afinidad de unión entre los virus y la células, está relacionada con la interacción entre una zona próxima al grupo carboxi terminal de la gp120 y una zona próxima al grupo amino terminal del CD4 (24).

Las glicoproteínas de la envoltura del VIH son sintetizadas dentro del retículo endoplásmico rugoso, en donde se forman cadenas de carbohidratos con la adición de N-manosa y con los subsecuentes dobles de las mismas para configurar estructuras terciarias. Estas cadenas son finalmente, modificadas dentro del complejo de Golgi. Las glicoproteínas de la envoltura del VIH, también existen en formas oligoméricas (23).

- Proteína de la envoltura.

La proteína de la envoltura del VIH es de interés, porque proporciona un objetivo potencial para el desarrollo de medicamentos y de vacunas. Además, la glicoproteína ha demostrado ser tóxica para los linfocitos CD4+.

La proteína de la envoltura, está constituida como si fuera de una sola cadena polipeptídica. Por los procesos celulares, la proteína está sumamente modificada por la adición de cadenas laterales de azúcares complejos. Así, la proteína es transportada a la superficie celular y luego adherida al virión. La proteína transmembrana gp41, tiene la porción glicosilada pesada amino terminal por fuera de la envoltura y la porción glicosilada ligera carboxi terminal por dentro. La proteína está sujeta a la membrana por un segmento corto lipofílico en el centro de la molécula.

Esta proteína tiene dos funciones, la primera es unirse con la proteína de la superficie celular CD4+ y así fusionarse membrana a membrana; es por este medio que el virus logra entrar a la célula. La segunda función es que las células que producen proteína de envoltura, pueden también unirse y fusionarse con células CD4+ no infectadas. El proceso de unión y de fusión puede repetirse varias veces, conduciendo esto a la formación de un sincitio gigante multinucleado.

El efecto citotóxico del VIH-1 depende tanto del número de receptores CD4+ en la superficie de la membrana de la célula, como también de la cantidad de glicoproteína en la envoltura del virus. Se requieren de pocos receptores celulares CD4+ para que la infección se lleve a cabo. Sin embargo, las células que contienen pocos receptores celulares CD4+ no mueren por el VIH; esto ocurre cuando una gran cantidad de virus se elabora dentro de la célula.

La cantidad de proteína de la envoltura, dentro o sobre la superficie de la célula infectada y la concentración de receptores CD4+ sobre las células no infectadas para la fusión, determinan finalmente el tamaño y la proporción de la formación del sincitio. Bajo algunas condiciones, el sincitio puede estar formado hasta por 500 células. Por este medio, una célula infectada puede eliminar varios cientos de células no infectadas (22).



## Genes reguladores.

Tres productos del gen viral, han demostrado ser un factor importante en la regulación de la expresión genética. La primera de estas proteínas, tat, ha mostrado que tiene expresión de transactivación para todos los genes virales. La segunda proteína, rev, es también un regulador positivo, pero actúa para promover específicamente la expresión viral de las proteínas estructurales. La tercera proteína, nef, ha mostrado que hace decrecer la producción de virus en cultivos de tejidos con células infectadas y se asume que tiene un efecto negativo sobre la expresión del gen viral (24).

### - Gen tat, transactivador.

Los genes virales transactivadores tat y rev, desarrollan un papel extremadamente importante en la regulación de la expresión del gen del VIH tanto para la transcripción, como para la postranscripción (23).

El gen tat es un gen esencial, ya que mutaciones en este gen hacen que clones con ADN infecciosos se vuelvan no infecciosos.

Este gen ha mostrado que actúa en la expresión de transactivación del LTR viral. Es un transactivador extremadamente eficiente y algunas veces, aumenta la expresión del gen varios miles de veces (24).

El gen transactivador, tat, es un regulador de retroalimentación positivo, que incrementa la intensidad de su propia síntesis y de la síntesis de todas las proteínas virales. Es un gen esencial, porque los mutantes tat-negativos no replican.

La síntesis de todas las proteínas virales tanto aquellas que incluy en al virión y a las mismas proteínas reguladoras, son afectadas por el gen tat porque todos los ARN mensajeros virales tienen la secuencia TAT en la porción terminal 5' (22).

### - Gen rev, regulador de la expresión de la proteína del virión.

El gen rev es el regulador de la expresión de las proteínas del virión. Positivamente regula dicha expresión y negativamente, regula la expresión de los genes reguladores (22).

Las mutaciones en este gen, permiten reducir en forma importante los niveles de todas las proteínas estructurales (24).

### - Gen nef, factor de regulación negativa.

El producto del gen nef, del factor de regulación negativa, es una proteína que se localiza en el citoplasma y retarda la replicación del

virus. La proteína 27-kD es específica para el ARN mensajero que tiene todas las secuencias de la cápsida, de la replicación y de los genes de la envoltura. Los virus mutantes carentes del gen nef, replican más rápidamente que los virus nef positivos (22).

Genes accesorios.

Además de los genes reguladores, el VIH tiene otros genes pequeños (24).

- Gen vif, factor de infectividad del virión.

El VIH-1 tiene una proteína que incrementa la infectividad de la partícula del virión. A este gen se le conoce como el gen de infectividad del virión, vif. La proteína está presente en el citoplasma de las células infectadas y puede también ser encontrada fuera de las células. El virus carente de esta función, tiene una apariencia normal y se une eficientemente a la superficie de las células susceptibles. La proteína del gen vif incrementa la eficiencia de la etapa posterior al enlace del virus, pero antes de que el ADN viral se integre al ADN de la célula hospedera (22).

Es probable que la eficiencia en la propagación de célula a célula y posiblemente de persona a persona, sea parcialmente una consecuencia del incremento de la infectividad del virus fuera de células y atribuible al producto vif (22).

- Gen vpu, proteína viral.

La proteína del gen vpu facilita el ensamble y el brote de las partículas virales. La célula T infectada con virus vpu positivos libera de cinco a diez veces más virus, comparada con una célula T infectada con los virus isogénicos vpu negativos. Paradójicamente, los virus vpu negativos son más letales y más rápidos en las células CD4+, esto es considerando el criterio de formación del sincitio y la muerte de la célula sola (22).

La acción combinada de dos de los genes virales, vif y vpu, tiene por resultado la producción de grandes cantidades de virus altamente infecciosos, facilitando esto la transmisión de célula a célula y de persona a persona (22).

Las mutaciones en este gen, conducen a la acumulación de productos del gen viral dentro de las células infectadas, con una concomitante reducción en la producción de virus extracelular, por lo que el gen vpu está involucrado en el ensamble viral (24).

- Gen de la proteína viral, vpr.

El VIH-1 tiene un segundo transactivador, el producto del gen vpr. Este gen produce una proteína de 15 Kd. La proteína actúa en posición trans para acelerar la proporción de la producción de la proteína viral. El producto del gen vpr, es capaz de estimular la expresión de los genes homólogos y heterólogos en posición trans y puede alterar algunas de las funciones celulares. Así como los genes vpu y nef, el gen vpr es imperfecto en muchos de los cultivos aislados del VIH-1 (22).

Las mutaciones en este gen, no parecen afectar a la infectividad viral (24).

El gen vpr acelera la replicación y el efecto citopático del VIH en los receptores CD4+ de las células T, ejerciendo este último de manera más intensa en la infección temprana. La presencia de la proteína del gen vpr en los viriones, sugiere que puede influir en algunas de las etapas tempranas de la replicación del ciclo del virus, tales como la formación e integración del provirus o en el inicio de la frecuencia de la transcripción del provirus (23).

- Gen vpx.

El VIH-2 tiene un gen, el vpx, que no lo tiene el VIH-1. Las mutaciones en este gen, no afectan la infectividad viral en los cultivos celulares. Por otra parte, el gen vpx no muestra homología con el vpu o con cualquier otro gen del VIH-1 (24).

Sistema de regulación.

Los genes del VIH que afectan la replicación viral, también se regulan unos con otros. En la figura 6.4 se muestran algunas de las interacciones entre estos genes reguladores.

De esta manera, es como el VIH-1 utiliza complejas estrategias para regular la expresión viral. Estas estrategias operan a nivel de la transcripción, del procesamiento del ARNm, de la síntesis proteica y de la maduración del virus (25).

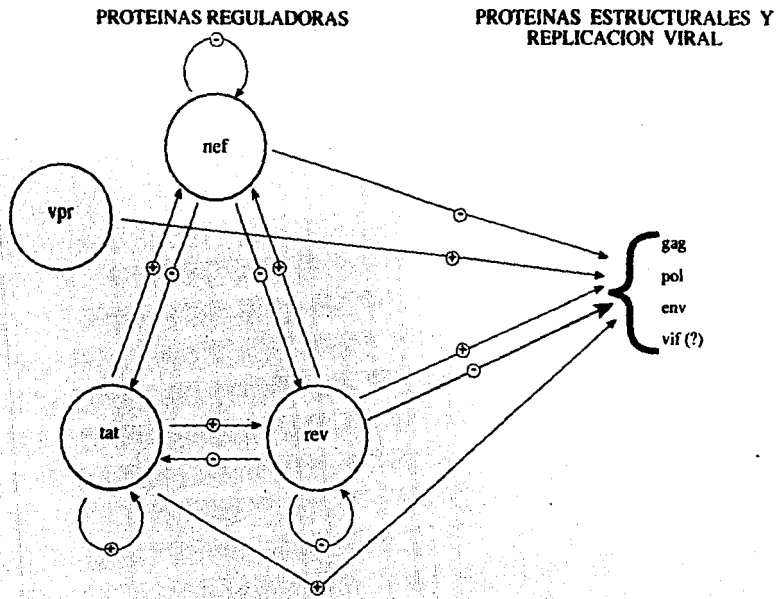


Figura 6.4 Diagrama de los niveles de regulación del VIH-1. Se muestran algunas de las interacciones entre los genes virales reguladores del mismo (22, 28).

### Ciclo biológico.

Las etapas involucradas en la replicación del VIH se describen a continuación y en la figura 6.5 se muestra su ciclo biológico.

#### - Unión.

La primera etapa en la iniciación de la infección, es la unión de una partícula viral, virión, a un receptor específico que se encuentra sobre la superficie de la célula diana. Para el VIH, en algunos casos, el receptor es la molécula CD4' (T4') de la célula diana; en donde la gp120 del VIH se une al receptor CD4' de la célula. El receptor CD4', no es el único receptor que se ha identificado y que está involucrado en el proceso de la infección, pero sí el que más extensamente se ha estudiado (23).

Para el VIH, existen otras formas alternativas de entrada a las células. La infección *in vitro* de determinadas líneas de astrocitos cerebrales CD4 negativos y de fibroblastos humanos, así como de la detección de VIH en células endoteliales y epiteliales en individuos seropositivos, son ejemplos en donde la infección del VIH puede ocurrir en ausencia del receptor superficial CD4' (26).

#### - Fusión y entrada.

Seguido de la unión del VIH a las células diana, tiene lugar la fusión de las membranas viral y celular. La entrada del VIH dentro del citoplasma ocurre por mecanismos independientes al pH (26).

La proteína transmembrana gp41 del VIH, es la responsable de la fusión entre la envoltura del virus y la membrana celular del huésped.

La forma de entrar de los virus con envoltura, puede dividirse de manera amplia, en procesos dependientes e independientes del pH. La primera forma, involucra el ingreso del virus mediante endocitosis del receptor, el que se encuentra dentro de compartimientos (endosomas) acidificados. El pH bajo induce cambios conformacionales en la glicoproteína de la envoltura transmembrana, prevaleciendo así, la fusión hidrofóbica lo que facilita la fusión de las membranas viral y endosomal.

El cloruro de amonio, inhibe la infección del VIH, mostrando la forma pH dependiente de entrada. Sin embargo, al igual que el cloruro de amonio, otros compuestos como la cloroquina, amantadina y monensina también inhiben la entrada del VIH. Esto sugiere que el VIH no requiere de un pH bajo para la fusión; por lo que la fusión puede darse de manera directa de la envoltura del virus con la membrana de la célula. El hecho de que el VIH-1 induzca a la formación de sincitio a pH neutro o ligeramente alcalino, también apoya el punto de vista de que la entrada

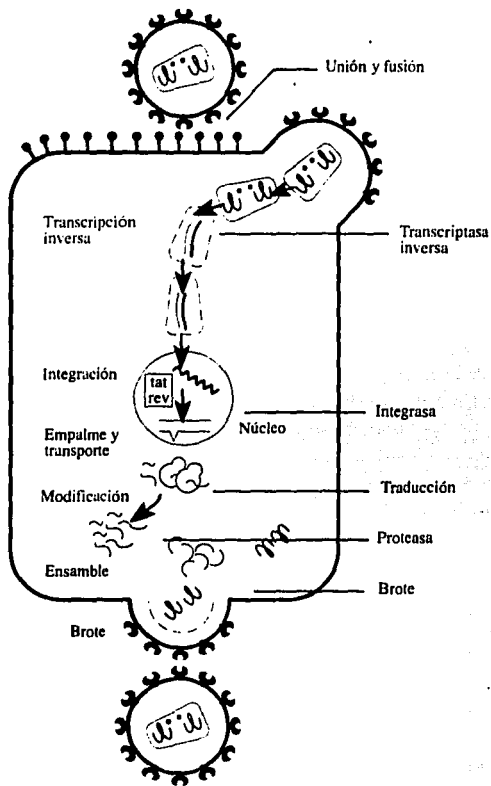


Figura 6.5 Representación simple del ciclo vital del VIH durante la replicación (28).

del VIH a células susceptibles mediante fusión de membranas es independiente del pH (23).

- Eventos intracelulares y producción de la progenie. Síntesis e integración del ADN proviral.

Después de que el núcleo de un retrovirus entra al citoplasma de una célula susceptible, el ARN viral es transcrito a una doble cadena de ADN proviral mediante la polimerasa ADN ARN/ADN dependiente y por la actividad de la ribonucleasa H de la transcriptasa inversa. El ADN proviral posiblemente en la forma de un complejo nucleoproteínico, viaja hacia el núcleo, en donde es integrado dentro del ADN celular del huésped por la actividad de la endonucleasa de la integrasa viral, y con la posible participación de proteínas celulares. Se asume que tanto la síntesis como la integración del ADN proviral del VIH, siguen las mismas rutas. En forma semejante, el VIH requiere de células-T activadas para producir infección *in vitro* (23).

Para la integración del ADN proviral lineal o circular de doble cadena, dentro del ADN cromosomal de la célula huésped, se requiere de la integrasa/endonucleasa del VIH. En las células infectadas con el VIH existen grandes cantidades de ADN sin integrar. Este fenómeno, asociado con la muerte celular por otros retrovirus, puede estar involucrado en la citopatogenicidad del VIH. La eventual transcripción de secuencias específicas del virus para producir la progenie de virus ARN y de ARN mensajero codificado, tanto para proteínas reguladoras asociadas a la célula o para proteínas estructurales de los virus, es controlada por factores celulares y por proteínas reguladoras codificadas por el VIH.

La replicación del VIH controla la replicación intracelular. Varias cepas del VIH presentan patrones de infectividad diferentes en distintos tipos de células.

El ensamble de la progenie de los viriones tiene lugar en el citoplasma y en la membrana celular. Una vez ensamblados, son liberados de la célula huésped mediante brote. En algunas células, el genoma del VIH parece permanecer en un estado proviral inactivo o latente (infección silenciosa) (26).

- Ensamble y liberación de virus maduros.

El empaquetado selectivo del ARN genómico del VIH dentro de partículas durante el ensamble, está determinado por la interacción entre las secuencias de acción cis presentes en el ARN y las de acción trans derivadas de la proteína de la nucleocápsida (23).

Parece que las proteínas retrovirales de la nucleocápside requieren de  $Zn^{+2}$  para su actividad (23).

En el ensamble del VIH, los productos gag y pol son incorporados dentro de los viriones en la forma de sus precursores poliproteínicos; los cuales son proteolíticamente separados durante o después del proceso de brotamiento para formar las partículas virales maduras. Antes de la separación proteolítica, los componentes individuales de los precursores de las proteínas son activos.

En el proceso de ensamble de las partículas del VIH, simultáneamente ocurre tanto el ensamble de la cápside como el brotamiento del virión. Los productos proteínicos de gag, p17, p24 y p9, así como también el producto proteínico de pol p10 y los precursores gag-pol, son factores importantes en el proceso de ensamblaje. Las interacciones entre las proteínas del gen gag, la membrana del plasma y el virión, tienen control sobre el proceso del ARN. El procesamiento de los productos del gen gag del VIH se realiza antes del ensamblaje del virus.

El ARN genómico es traído al sitio de ensamblaje, por la proteína p9 de la nucleoproteína perteneciente al precursor gag/gag-pol. La p24 del gen gag, proteína mayor del núcleo, forma una cubierta proteica alrededor de la nucleocápside y hasta entonces, se determina la forma cilíndrica del núcleo.

Los precursores de los genes gag y gag/pol del VIH, son separados durante o después del brote para producir proteínas individuales mediante la proteasa viral codificada, p10. Este proceso es responsable de la maduración morfológica de los viriones en los cuales el núcleo se condensa para formar una estructura cilíndrica electrodensa.

Las glicoproteínas de la envoltura, sintetizadas inicialmente como precursor gp160, se incorporan por separado dentro de los viriones. El precursor es fraccionado intracelularmente y los productos gp120 y gp41, son insertados dentro de la membrana plasmática. El fraccionamiento de la gp160 es esencial para la infectividad viral.

#### Muerte celular.

Los efectos dañinos del VIH sobre las células diana, incluyen perturbaciones en la integridad de la membrana y en su funcionalidad bioquímica. Después de la infección por el VIH, las células muestran mayor permeabilidad a los iones calcio, lo que ocasiona una entrada de este catión dentro de los compartimientos celulares; presentándose también la entrada de iones sodio y de potasio. Las células cuya integridad de la membrana ha sido afectada, incrementan su volumen y toman la apariencia de un globo. Los cambios en el metabolismo de los lípidos, tienen



un papel crítico en la muerte de las células infectadas por el VIH. Tanto la fosfatidilcolina (un componente estructural importante de la membrana) y el diacilglicerol (un intermedio en la síntesis de los fosfolípidos), muestran una disminución después de la infección por el VIH (26).

#### **Variabilidad del genoma.**

Entre un 20% a un 25%, puede ser la variación en la secuencia de ácidos nucleicos en cultivos aislados de VIH. Los cambios entre cepas de VIH pueden ocurrir por mutación secuencial, por cambios en las bases simples, por omisiones o por duplicaciones. Estas mutaciones, son principalmente introducidas durante la replicación. La replicación de todos los retrovirus, incluyendo el VIH, involucran tres conversiones por separado del ácido nucleico. La polimerasa viral convierte el ARN genómico viral en ADN y el híbrido resultante ARN/ADN pasa a una forma de ADN de doble cadena. El genoma viral recién formado se hace por copia del ADN del ADN viral mediante la polimerasa celular ARN. Las tres etapas de conversión introducen errores. La polimerasa viral y las polimerasas ARN celulares, no tienen la capacidad de suprimir los pares de bases de nucleótidos que se incorporan incorrectamente. Además, el ADN viral es elaborado en el citoplasma, mientras que la mayoría de las enzimas celulares que reconocen nucleótidos incorrectos, omisiones pequeñas o duplicaciones, están presentes en el núcleo.

La variación en el genoma de los retrovirus es una consecuencia inevitable de la replicación: a mayor número de ciclos de replicación, mayor mutación.

Los cambios que ocurren en regiones no esenciales del genoma, pueden ser tolerados por el virus. Las variaciones dentro de los genes individuales, revelan que existen ciertas regiones que presentan alta variabilidad mientras que otras no. Las regiones que conservan la secuencia de proteínas, tienen un dominio funcional sobre las mismas. Por ejemplo, la envoltura de la glicoproteína, es una de las proteínas con mayor variación en el virus. Sin embargo, subregiones de esta proteína son las que más se conservan de todo el virus, mientras que otras subregiones, varían ligeramente de cepa a cepa. Las regiones codificadas que menos variabilidad presentan son las de reconocimiento para el receptor CD4', para el anclaje y para la fusión membrana-membrana.

La variación natural en los aislados de los virus, parece ser accidental.

La rápida frecuencia en la variación del genoma del VIH, incrementa la posibilidad de resistencia a las drogas antivirales. Se han encontrado cepas resistentes al AZT, en pacientes en tratamiento (22).

#### Tropismo del VIH.

Aunque los primeros cultivos de VIH-1 se hicieron en linfocitos de sangre periférica y células procedentes de los ganglios linfáticos de pacientes infectados, ha sido posible cultivar también el virus a partir del tejido cerebral, el líquido cefalorraquídeo, el plasma celular, la médula ósea, el semen, las secreciones vaginales, el epitelio intestinal, la leche, la saliva y las lágrimas (25).

Por otra parte, el VIH se ha aislado en la sangre, en los hemoderivados, el semen, las secreciones vaginales, la saliva, las lágrimas, la leche, el líquido cefalorraquídeo, el líquido amniótico, en las secreciones del oído, la orina, y es probable que se encuentre también en otros líquidos orgánicos, secreciones y excreciones (27).

En un ser humano infectado por el VIH, se ha encontrado al virus en diferentes tejidos, tipos de células y fluidos corporales. En la tabla 6.2, se muestra la localización del VIH en algunas células, tejidos y fluidos en individuos infectados.

Los principales sistemas que son afectados por la infección del VIH son el sistema inmune y el sistema nervioso. Las enfermedades degenerativas crónicas del sistema nervioso central, SNC, vistas durante la infección por el VIH, parecen ser consecuencia de la infección de los macrófagos que representan las principales células infectadas en el cerebro. El macrófago infectado puede entrar al SNC como un "caballo de Troya" únicamente para establecer un sitio para la infección persistente y sus respectivas consecuencias (21).

Por lo anterior, y debido al elevado tropismo que presenta el VIH, en diferentes células, tejidos y fluidos corporales, es necesario que en el proceso de búsqueda y selección de compuestos contra el VIH, se considere que los medicamentos deberán ser capaces de distribuirse a través de todos los órganos y tejidos del organismo, así como también el de traspasar la barrera hematoencefálica.

Tabla 6.2 Localización del VIH en células, tejidos y fluidos en individuos infectados (26).

CELULAS	TEJIDOS	FLUIDOS
<p>Sangre:</p> <p>Linfocitos Macrófagos Megacariocitos Células dendríticas</p>	<p>Médula ósea Cerebro Corazón Intestino Hígado Pulmón Ganglio linfático Glándula salival Piel Bazo Retina Timo</p>	<p>Plasma Suero Líquido cefalorraquídeo Secreciones vaginales y cervicales Semen Lágrimas Orina Saliva Secreciones del oído Leche materna Fluido bronquial</p>
<p>Cerebro:</p> <p>Macrófagos Oligodendrocitos Astrocitos Células endoteliales</p>		
<p>Otros:</p> <p>Células de Langerhans Células dendríticas foliculares Células epiteliales intestinales Células enterocromafínicas intestinales</p>		

## **7. FARMACOLOGIA DE LOS MEDICAMENTOS QUE COMERCIALMENTE SE EMPLEAN CONTRA EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA**

Por muy cruel que haya podido ser este fracaso, en ningún caso fue inútil. Paradójicamente constata incluso la primera victoria sobre el mal. La suramina era, ciertamente, un producto inadecuado para la lucha contra el SIDA, pero aunque infructuosa, su utilización sacudió al menos la inercia del mundo médico. La idea de que la enfermedad se podía tratar, se impuso definitivamente. Esta idea abría unos horizontes ilimitados. Ahora todos lo sabían: algún día dispondremos de un medicamento que cure el SIDA.

Dr. Samuel Broder

### **Medicamentos para enfermedades graves que amenazan la vida: un acuerdo especial de la FDA.**

En agosto de 1988, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos de América (Food and Drug Administration, FDA), propuso reducciones administrativas y legislativas que dieran rapidez a la disponibilidad en el mercado de nuevos medicamentos para enfermedades graves que amenazan la vida. De esta forma, los médicos podrían contar con terapias adecuadas para el tratamiento de enfermedades tales como el SIDA.

Así, la FDA propuso un programa para establecer las estrategias adecuadas para el desarrollo de nuevos e innovadores medicamentos que facilitarían, tan rápido como fuera posible, su distribución en el mercado. Este programa formalizó los requerimientos de la FDA, quedando de esta forma, enfocado y desarrollado para atender el tratamiento del SIDA.

El programa atendió los siguientes puntos principales:

- Junta inicial de médicos.
- Investigación reglamentada de acuerdo con la FDA.
- Análisis de riesgo-beneficio.
- Aplicaciones de los nuevos medicamentos investigados para el tratamiento.
- Estudios fase 4.

- Responsabilidad proactiva.

- Precauciones.

La estrategia anterior fue aplicada con considerable éxito durante el desarrollo y la revisión de la zidovudina (AZT) (29).

#### **Evaluación *in vitro* para determinar la actividad antiviral.**

El desarrollo de nuevos agentes antivirales, está estrechamente relacionado con la investigación básica, con la historia natural de la infección, con la interacción del virus sobre la célula y con la biología molecular. El conocimiento de los mecanismos de la estructura y función de crecimiento de los virus, así como el énfasis en el desarrollo o diseño racional de los medicamentos, cambiará la forma de evaluación "al azar" de los compuestos en estudio.

La mayoría de los protocolos de evaluación, tienen en común las siguientes características generales:

- 1) Un sistema de ensayo cuya base es la célula, y a la que se le incorporan las etapas del ciclo vital del virus.
- 2) Un efecto reproducible y cuantificable del virus, que dé soporte en el establecimiento de la relación de los mecanismos patogénicos *in vivo*.
- 3) Un método para establecer la toxicidad de los compuestos con acción antiviral, a cuya concentración se observaron los efectos antivirales.

Diversos parámetros han sido evaluados para determinar la resistencia del virus y su infectividad en cultivos de tejidos:

- 1) Cantidad de antígeno p24 del núcleo.
- 2) Cantidad de transcriptasa inversa.
- 3) Capacidad del VIH para inducir la formación de sincitio en cultivos de linfocitos CD4+.
- 4) Tinción por inmunofluorescencia en células vivas o inmobilizadas.
- 5) Detección de ADN viral por la prueba de Southern blot, por reacción de la cadena polimerasa.

Tanto la cantidad de p24, como de transcriptasa inversa, miden básicamente el número de partículas virales más que la infectividad. La inducción de sincitio por el VIH, constituye la base del ensayo por inhibición de sincitio, lo cual ha sido empleado como una medición sensible semi-cuantitativa de la capacidad antiviral de los medicamentos, de antiseros y de anticuerpos monoclonales (30).

#### **Compuestos con actividad antiretroviral *in vitro* - Estudios preclínicos.**

Actualmente, se han probado *in vitro*, docenas de compuestos para estudiar su actividad antiretroviral. En la tabla 7.1, se muestran los sitios de acción de algunos de los compuestos antiretrovirales que se han ensayado *in vitro* contra el VIH. En la figura 7.1, se muestran los sitios de posible acción de los compuestos antivirales en el ciclo biológico del VIH.

#### **- Compuestos que inhiben la unión y penetración.**

La etapa inicial del ciclo biológico del VIH es la unión de la envoltura glucoproteica (gp120) del virus a la molécula CD4 de las células que la poseen. Tras este enlace, se produce la penetración en la célula, lo que probablemente ocurre por endocitosis (31).

La primera etapa crítica en el ciclo vital del VIH, es la elevada afinidad del enlace de la gp120 (glicoproteína de la superficie del virión o de las células infectadas), al receptor CD4+. Los compuestos que específicamente interfieren en este punto, deberían de inhibir la infección. Sin embargo, hay objeciones teóricas para considerar de una manera directa a los anticuerpos u otros ligandos como agentes terapéuticos contra los receptores CD4+. Esto es debido a que las infecciones retrovirales humanas son persistentes, por lo que las terapias ideales deberían ser administradas oralmente y en forma crónica, para que así el compuesto penetrara la barrera hematoencefálica. Los anticuerpos fallan por completo estos criterios. Además, el blanco que es el receptor CD4, es una proteína funcional específica de la célula huésped más que del virus (32).

#### **• CD4 Soluble.**

El empleo de anticuerpos neutralizados en contra de las glicoproteínas propias del virión, interfiere con el agente patógeno más que con la célula huésped. En general, los anticuerpos neutralizados no inhiben la unión del virus con la célula huésped, sino que modifican la estructura terciaria o bloquean a la glicoproteína para evitar así el proceso de penetración del virus.

Tabla 7.1 *Sitios de acción de algunos compuestos antiretrovirales (32).*

COMPUESTOS ANTIRETROVIRALES	
Sitio de Acción	Compuesto
Unión/Penetración	Dextrano Sulfato, Péptido T, Acido Aurin Tricarboxílico, Azul de Evan, Suramina, CD4 Soluble, Polisacáridos Sulfatados: Heparina y Algas Marinas (Carragenina), Regaliz u Orozuz.
Transcriptasa Inversa	Nucleosidos Análogos: Azidotimidina, Didesoxicitidina, Didesoxiguanosina, Didesoxiadenosina y Didesoxitimidina. Polí(rA)-oligo(dT) <sub>12-18</sub> , Carbovir, Péptido T, Fosarnet, HPA-23, Rifabutina, Oligonucleótidos que se unen al Molde, Suramina, Dextrano Sulfato, Sakiomicina A.
Transcripción	Ribavirina, Oligonucleótidos Sintéticos, Interferones.
Traducción	Oligonucleótidos Antisentido: Metilfosfonato, Fosforotionato, Interferones.
Proceso Postraduccional	Inhibidores de la proteasa: Pepstaina A. Inhibidores de la glicosilación: 2-deoxy-D-glucosa, Castanospermina, 1-Deoxinojirimicina, 1-Deoximanojirimicina, N-Butil-Deoxinojirimicina.
Ensamble/Brotamiento	AL721, Anfotericina B, Anfotericina B Metil Ester, Hipericina, Pseudohipericina, Interferones.
Sitio de Acción Indeterminado	Suramina, Azul Cielo de Chicago, Congo Rojo, Amarillo 50, Azul de Evan, Acido Fusídico, Avarol, Avarona, Penicilamina.

FALLA DE ORIGEN

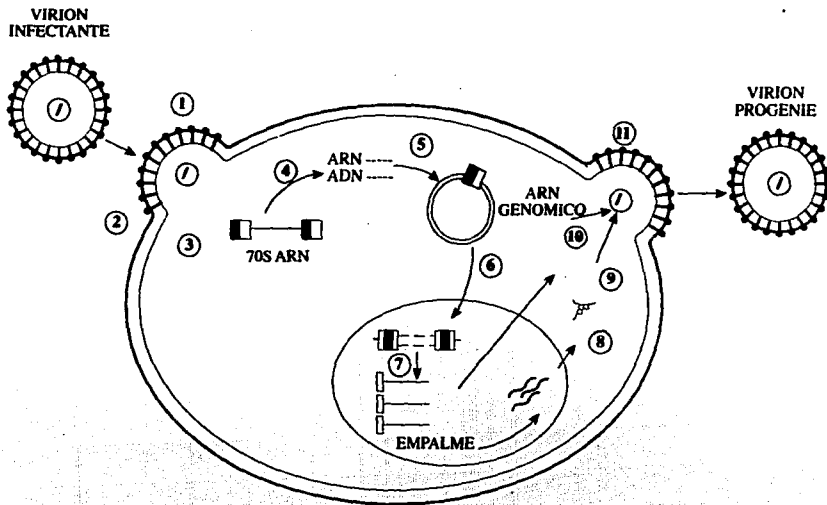


Figura 7.1 Representación del ciclo retroviral y de sus sitios potenciales para una terapia antiviral específica. Se establecen once sitios en la replicación retroviral. Cada componente específico del virus en este ciclo es un blanco potencial para la terapia antiviral selectiva. Ciertas proteínas virales pueden tener función en más de un sitio.  
 1, Unión; 2, Penetración; 3, Pérdida de la cubierta; 4, Transcripción inversa; 5, Circularización; 6, Integración; 7, Transcripción; 8, Traducción; 9, Post-traducción; 10, Ensamble; 11, Brote o gemación (32).



Una alternativa para inhibir la interacción entre la gp120 y el receptor CD4, es emplear porciones de la molécula CD4 para que se una con la gp120. La elaboración biotecnológica de ADN recombinante para producir un polipéptido abreviado CD4, que sirva para bloquear el sitio de unión entre la gp120 y el receptor CD4, ha hecho que se obtenga un polipéptido soluble que inhibe la infectividad del VIH-1 en una concentración de aproximadamente 10 µg/ml. El CD4 recombinante soluble (CD4 rs) bloquea la unión de los virus con el verdadero receptor CD4, pudiendo también prevenir la infección por los mismos antes de que se enlacen a las células. Han sido preparadas por síntesis de oligopeptidos secuencias cortas del receptor CD4 representativas del sitio de unión con la gp120. Estas secuencias también bloquean la infectividad, pero se requieren concentraciones 100 veces más elevadas, debido a que los oligopeptidos inicialmente examinados presentan menor afinidad de unión que los polipéptidos largos (32).

• Péptido T.

Se ha reportado que un octapéptido sintético denominado "péptido T" (cuatro aminoácidos de este octapéptido, son treonina), bloquea la infectividad del VIH. Para que se lleve la unión del péptido T entre la gp120 radiomarcada y el receptor CD4, se requiere de una concentración aproximada de 100 nanomoles.

Además de los agentes que específicamente inhiben las funciones virales de unión y de penetración, se ha identificado una clase de compuestos que actúan para bloquear la unión en forma no específica. Por décadas se ha observado, que los policationes pueden aumentar la infectividad viral *in vitro* y que los polianiones pueden inhibir la infectividad de diversos virus, incluyendo los retrovirus. Tanto en los virus como en las células, sus superficies están cargadas negativamente, lo que produce una repulsión mutua, la cual puede ser neutralizada por los policationes y aumentada por los polianiones (32).

• Sulfato Dextrano.

El sulfato dextrano es un polímero polisulfatado de la glucosa. Este compuesto bloquea la unión del VIH-1 con los receptores CD4 de las células. Además, inhibe la expresión del antígeno viral y la formación de sincitio en células infectadas por el VIH-1 y VIH-2, a concentraciones que varían entre 1 y 10 µg/ml, mientras que la toxicidad celular mínima que se ha observado es a 1,000 µg/ml. De esta forma, el sulfato dextrano tiene un índice de selectividad extremadamente elevado (relación terapéutica *in vitro*). Las preparaciones activas, tienen un contenido aproximado del 18% de azufre por peso. La remoción de los grupos sulfatados elimina la actividad antiviral del compuesto. Este compuesto pueden ser sintetizado con un amplio intervalo de pesos moleculares y las preparaciones representan una mezcla heterogénea de pesos moleculares.

Las preparaciones con pesos promedios de 5.000 y de 8.000 daltons parecen igualmente efectivas (32).

• Otros Compuestos.

Otros compuestos polianiónicos también inhiben la replicación del VIH *in vitro*. Estos incluyen polisacáridos sulfatados extraídos de fuentes animales (heparina), de algas marinas y de regaliz. Estos compuestos y el sulfato dextrano, inhiben la formación de sincitios entre células infectadas y no infectadas, en contraste con los nucleótidos análogos como el AZT.

Es posible que otros compuestos no poliméricos, pero que son compuestos polianiónicos grandes y con actividad antirretroviral, puedan también clasificarse junto con los compuestos que actúan en la etapa inicial de la infección. Tales compuestos incluyen al ácido aurintricarboxílico, el azul de Evan y la suramina. Estos compuestos y los polímeros sulfatados, inhiben la actividad de la transcriptasa inversa que se encuentra fuera de la célula. Es poco probable, que atraviesen eficientemente la membrana de la célula. Por otra parte, estos compuestos inhiben de igual manera a la polimerasa alfa del ADN de la célula huésped. Por lo anterior, es probable que dichos compuestos interactúen sobre la superficie del virus, por lo que la inhibición de la enzima celular no es relevante más allá del tubo de ensayo. Esta conclusión está además respaldada por la observación de que estos polisacáridos sulfatados son selectivamente inhibidos por una amplia gama de virus ADN y ARN (32).

- Compuestos que inhiben a la transcriptasa inversa.

Los agentes contra el VIH que actualmente se estudian, tienen como objetivo específico la inhibición de la transcriptasa inversa. Para que se produzca la replicación del virus es necesario que tenga lugar una transcripción inversa, lo que permite que el ARN genómico del VIH sirva de molde para la síntesis del ADN. Esta síntesis dirigida por el ARN no se produce en la célula huésped, por lo que puede considerarse que la actividad de la transcriptasa inversa es una función única del virus (31).

La transcriptasa inversa, es una enzima esencial contenida en el virión de todos los retrovirus, la cual está relacionada con la nucleocápside de dicho virión. Los primeros compuestos que clínicamente han inhibido la actividad antirretroviral y que pertenecen a esta clase son la azidotimidina, AZT; didesoxicitidina ddC; didesoxiadenosina, ddA; didesoxinosina, ddI y foscarnet (32).

• Nucleósidos análogos.

Docenas de nucleósidos análogos han mostrado que inhiben al VIH *in vitro* y muchos de los cuales pueden ser probados clínicamente. El primero en ser identificado y ensayado en pruebas clínicas en 1985, fue el AZT (32).

AZT.

El AZT es un didesoxinucleósido análogo de la timidina, en el cual el 3'-hidroxilo (-OH), es reemplazado por un grupo azido, -N<sub>3</sub>. El término "timidina" designa a un 2'-deseoxinucleósido y el término "3'-deseoxitimidina" o sus derivados, designan a un 2',3'-didesoxinucleósido. La designación genérica para el AZT es zidovudina y es abreviada ocasionalmente como ZDV. Este término no aporta información, mientras que AZT o azidotimidina indica la estructura del compuesto y representa la designación de uso común para pacientes, médicos e investigadores.

Distinto de la fisiología de los deseoxinucleósidos, los cuales son transportados a través de la membrana celular, el AZT parece entrar a la célula por difusión no facilitada. El grupo lipofílico 3'-azido, imparte permeabilidad a la membrana. La timidina quinasa celular, convierte al AZT en monofosfato. La timidilato quinasa celular, transforma el monofosfato en difosfato, el cual es posteriormente convertido, por otras enzimas celulares en trifosfato (AZT-TP), el compuesto antiviral activo. Esta fosforilación anabólica del AZT, de un compuesto inactivo, a un metabolito activo AZT-TP, por las enzimas de esta célula huésped, indica una influencia potencial de la célula huésped sobre la actividad antiviral. El predominio del AZT monofosfato, AZT-MP, en las células expuestas al AZT, sugiere que la timidilato quinasa es la enzima limitante en la síntesis del AZT-TP activo, el cual representa aproximadamente el 1% del compuesto intracelular. El AZT-MP presumiblemente inhibe a la timidilato quinasa, ocasionando el bloqueo anabólico y la inhibición de la fosforilación de la timidina en células tratadas con AZT. Este impacto sobre el pool nucleótido intracelular, tiene consecuencias sobre la toxicidad en la célula y sobre el antagonismo o sinergia con otros compuestos antivirales.

El AZT-TP como un análogo del trifosfato de timidina, inhibe a la transcriptasa inversa del VIH-1. La inhibición de las polimerasas alfa y beta del ADN en la célula hospedera, es considerablemente débil con respecto a la cantidad terapéutica administrada. Es de interés el resultado en la actividad antibacteriana, debido a la inhibición por el AZT de la polimerasa ADN de muchas bacterias Gram negativas. La resistencia bacteriana, rápidamente se desarrolla como consecuencia de la pérdida de actividad de la timidina quinasa.

La adición de timidina, revierte tanto la eficacia como la toxicidad del AZT, lo que indica la competencia del trifosfato de timidina y el AZT-TP por las polimerasas viral y el ADN del hospedero. La toxicidad del AZT para las células granulocitas humanas progenitoras *in vitro*, se presenta en concentraciones de 1 a 5 micromoles, esto es, aproximadamente 100 veces menos que la requerida para producir toxicidad en las líneas de las células linfoides. La hipersensibilidad por los efectos del AZT en las células de la médula ósea es revertida por la uridina, pero no por la timidina.

La inhibición de la transcriptasa inversa impide la producción normal de productos virales y la citopatología. Aun cuando efectivamente el AZT inhibe la replicación del VIH-1 en células libres de virus, no inhibe la producción viral por células infectadas crónicamente ni la transmisión de la infección a células sin infectar por la formación de sincitio. La progenie viral de células infectadas que son productoras crónicas de virus *in vitro*, incluso en presencia de elevadas cantidades pero no tóxicas de AZT, continúan sensibles al AZT (32).

#### 2',3'-Didesoxinucleósidos.

Los 2',3'-didesoxinucleósidos: didesoxicitidina, ddC; didesoxiguanosina, ddG; didesoxiadenina, ddA y su metabolito desaminado didesoxiinosina, ddI, todos inhiben al VIH-1 *in vitro*. De interés, pero relativamente ineficiente, se encuentra la didesoxitimidina, ddT, que es el AZT pero sin el grupo 3'azido. Estos 2',3'-didesoxinucleósidos, estructuralmente son los desoxinucleósidos fisiológicos, con el grupo 3'-hidroxil eliminado del azúcar. Tanto el ddA y el ddI, son aproximadamente 10 veces menos efectivos que el AZT, pero presentan poca toxicidad *in vitro* en concentraciones cercanas a 1,000  $\mu\text{g}/\text{ml}$ . Además presentan el mayor índice de selectividad con respecto a otros compuestos *in vitro*. Por varias razones, el ddC se seleccionó para iniciar los estudios clínicos. Es más potente que el AZT *in vitro*, con una actividad demostrada a 0.01  $\mu\text{M}$  o menor en algunos sistemas de ensayo. También es resistente a la desaminación y a la hidrólisis ácida. Es bien absorbida en el tracto gastrointestinal, presenta una farmacocinética poco complicada en estudios piloto en animales y parece no tóxico en estos.

El metabolismo celular del ddC, es menos complicado que el del AZT. Entra a la célula por el sistema de transporte de los nucleósidos y es anabolizado a trifosfato por la desoxicitidina quinasa y las enzimas celulares subsiguientes en la fosforilación de la desoxicitidina. Una proporción elevada del nucleótido intracelular es el ddC-TP, comparado con el AZT, probablemente sea uno de los compuestos que tenga mayor potencia. En contraste con el AZT, el ddC es poco fosforilado por las células de los murinos. Como con el AZT, el nucleósido fisiológico (desoxicitidina, para el caso del ddC) compete tanto con la eficiencia como con la toxicidad del ddC *in vitro*.

La adición de timidina a las células, incrementa significativamente la fosforilación del ddC, probablemente por la reducción en el fondo común (pools) intracelular de los desoxinucleótidos de la citidina. Estas observaciones hacen notar las complejas interacciones del fondo común (pools) del nucleótido intracelular y el potencial para la sinergia o el antagonismo entre las combinaciones de los nucleósidos análogos.

El trifosfato del ddC inhibe a la transcriptasa inversa, lo que le confiere su actividad antiviral. La terminación de la cadena se presenta *in vitro*. La selectividad del ddC está basada en la baja susceptibilidad de las polimerasas humanas ADN alfa y beta para el ddC-TP. Es de notar, que la polimerasa mitocondrial gamma ADN es tan sensible como la transcriptasa inversa, quizás por la neurotoxicidad observada con el compuesto.

La generación de trifosfatos activos para el ddA y el ddI, es mucho más difícil que para el AZT o que para el ddC. La adenosina desaminasa, la cual es abundante en el suero y en las células, rápidamente desamina al ddA y al ddI. La purina nucleósido fosforilasa, convierte el ddI en monofosfato. Si se evita la desaminación del ddA, el ddA puede ser fosforilado a ddA monofosfato principalmente por la desoxicitidina quinasa, también como por la adenosina quinasa. El ddAMP es entonces rápidamente desaminado a ddIMP. El trifosfato activo es entonces generado por una serie de pasos enzimáticos que convierten el ddimp a ddATP, via ddamp y ddADP. Estas rutas, pueden así estar sujetas a la variabilidad de diferentes células e interacciones complejas con otros nucleósidos. Como con el AZT-TP y el ddC-TP, el ddA-TP inhibe la actividad de la transcriptasa inversa del VIH (32).

#### Otros Nucleósidos.

El AZT y los 2',3'-didesoxinucleósidos, comparten las propiedades de ser fosforilados por las enzimas de la célula huésped para formar un metabolito trifosfato que compete con el desoxiribonucleótido trifosfato fisiológico por la transcriptasa inversa retroviral. El índice de selectividad de estos análogos presumiblemente se confiere por la inhibición relativa de la transcriptasa inversa y las polimerasas ADN de la célula huésped, aunque también pueden presentarse otras vías.

Se ha demostrado que docenas de nucleósidos análogos inhiben selectivamente la replicación del VIH o como el trifosfato, inhiben la actividad de la transcriptasa inversa *in vitro*. Muchos de estos están siendo probados clínicamente.

Los compuestos con actividad selectiva contra el VIH incluyen los derivados insaturados 2',3'-dideshidro del ddC y del ddT llamados "2',3'-dideshidrodidesoxicitosina (ddeC o d4C)" y "2',3'-dideshidrodidesoxitimidina (ddeT o d4T, stavudina). Los 2',3'-dideshidropurinas

son relativamente ineficientes; sin embargo, el equivalente carbocíclico de la dideshidroguanósina (carbovir) tiene un índice selectivo prometededor contra el VIH-1 *in vitro*.

Los derivados 3'-azido de la desoxiguanósina (AZG) y varias pirimidinas, como la azidodesoxiuridina, son prometedoras *in vitro*; así como también los derivados 3'-fluoro del ddT y del ddG, pero no los del dda o del ddC. La 2,6- diaminopurina, el 2',3'-desoxiribósido y sus derivados 3' fluoro y 3' azido, son activos *in vitro*. Otro derivado activo de esta purina con un grupo amino doble adicional, es un derivado acíclico que tiene una cadena de fosfonilmetoxietil en vez de un azúcar (PMEA DP). Otras series de compuestos que tienen un componente acíclico en vez de un azúcar, son el 9-(4,-hidroxi-1',2'-butadienil) adenina (denominado "adenaleno") y su citosina equivalente (denominado "citaleno"). El 9-(2-fosfonilmetoxietil)adenina (PMEA), es el primero de estos nucleósidos acíclicos que ha sido considerado para un desarrollo clínico. Los análogos del aciclovir y sus compuestos acíclicos insaturados relacionados, pueden parecerse estructuralmente a un nucleósido cíclico y presentar fosforilación en el sitio que se asemeja al carbono 5'.

Además, en el diseño del compuesto pueden ser incorporadas propiedades de actividad antiviral. Por ejemplo, una posible limitación del dda y del ddT es su susceptibilidad a la hidrólisis en el enlace glicosídico ocasionado por el ácido gástrico. El derivado 2'-fluoro-dda es más resistente a esta hidrólisis ácida, sin embargo, mucha de su actividad antiretroviral se pierde. Su estereoisómero 2'-fluoro, ara-dda es resistente a la hidrólisis y además retiene la actividad antiretroviral sien do comparable a la del dda (32).

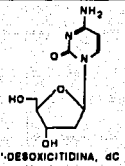
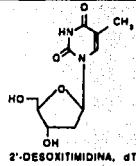
En la figura 7.2, se muestran algunos de los nucleósidos análogos mencionados.

#### • Foscarnet.

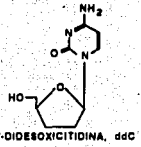
El foscarnet o fosfonoformato, PFA, es un pirofosfato análogo que inhibe directamente a una amplia variedad de polimerasas ADN y a ciertas polimerasas ARN. Este compuesto, inhibe la replicación del VIH-1 en diversos sistemas de ensayo, a concentraciones de 100  $\mu\text{M}$  o menos, por lo que es útil para la etapa clínica. *In vitro*, el foscarnet es relativamente poco tóxico a concentraciones cercanas a los 1,000  $\mu\text{M}$ . Inhibe a la transcriptasa inversa a concentraciones menores de 1  $\mu\text{M}$  por un mecanismo no competitivo sobre los sustratos de los desoxinucleótidos trifosfatados. La discrepancia entre las concentraciones que se requieren para inhibir a la enzima en ensayos libres de células con respecto a la requerida para inhibir la replicación del virus en las células, se debe a su limitada entrada a las células ocasionada por su molécula fuertemente cargada.

BASE PIRIMIDICA	TIMIDINA	CITIDINA
-----------------	----------	----------

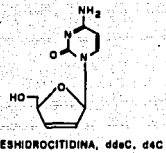
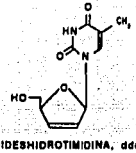
DESOXINUCLEOSIDOS  
PIRIMIDICOS  
FISIOLOGICOS



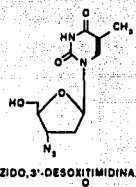
DERIVADOS  
2',3'-DIDESOXI



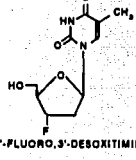
DERIVADOS  
2',3'-DIDESHIDRO



DERIVADOS 3'-AZIDO



DERIVADOS  
FLUORADOS



DERIVADOS DE  
AZUCAR ACICLICO

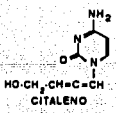


Figura 7.2. Estructuras químicas de nucleósidos análogos que presentan actividad antiretroviral selectiva. Substratos que no se muestran son poco efectivos (32). 75

FALLA DE ORIGEN

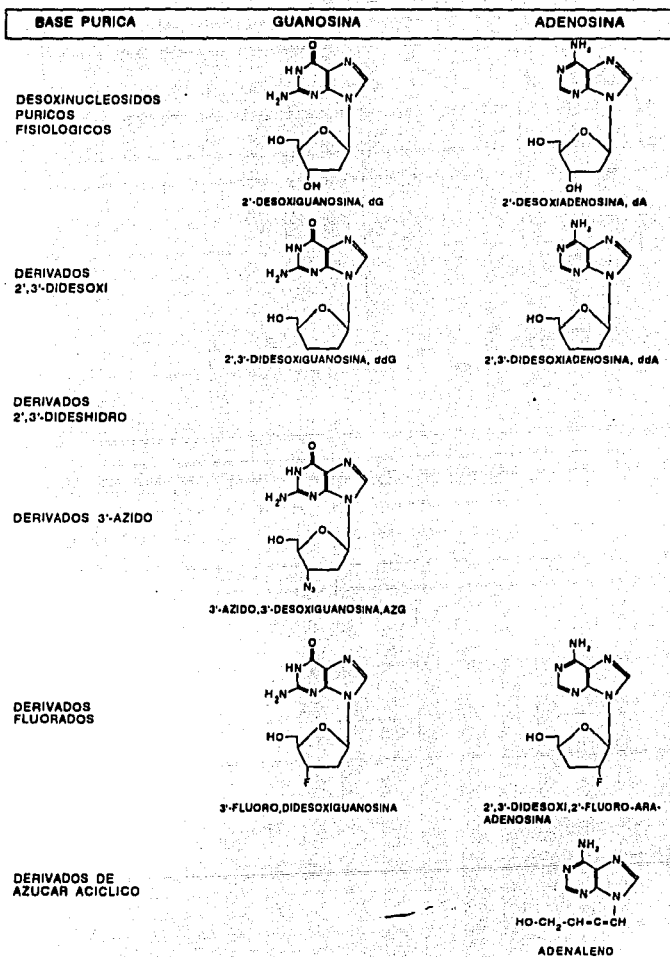


Figura 7.2. Estructuras químicas de nucleósidos análogos (Continuación).



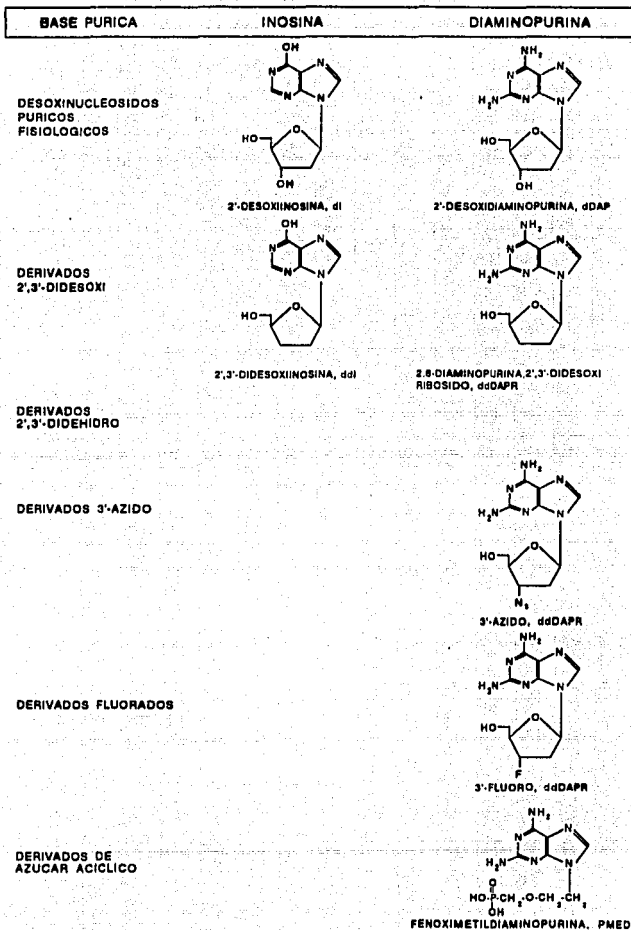


Figura 7.2. Estructuras químicas de nucleósidos análogos (Continuación).

En sistemas libres de células, las polimerasas celulares ADN alfa y beta presentan menor sensibilidad a la inhibición por foscarnet, que la que exhibe la transcriptasa inversa del VIH-1, por lo que existe la posibilidad de obtener una buena relación terapéutica. Varias docenas de análogos pirofosfatados han sido sintetizados y probados, pero ninguno presenta mayor posibilidad de acción *in vitro* que el foscarnet (32).

• Heteropolianión-23.

El heteropolianión-23 o HPA-23, 5-tungsto-2-antimonato de amonio,  $(\text{NH}_4)_{17}\text{Na}(\text{NaSb}_9\text{W}_{21}\text{O}_{86}) \cdot 14\text{H}_2\text{O}$ , es un compuesto complejo con un peso molecular de 6.800, que ha mostrado inhibir competitivamente a la transcriptasa inversa del VIH-1 a concentraciones menores de 0.1  $\mu\text{M}$  (32).

• Rifamicinas.

La rifabutina o ansamicina, inhibe *in vitro* la producción de la transcriptasa inversa del VIH-1 a concentraciones entre 1 y 10  $\mu\text{g/ml}$ . En ensayos libres de células, no se observó selectividad del virus sobre las polimerasas ADN celular (32).

• Oligonucleótidos.

Oligonucleótidos de distinta composición han sido sintetizados como inhibidores potenciales "anti-sentido" de la transcripción o en el proceso del ARN. Además, los 2',5'-oligoadenilatos que son inducidos por el interferon para inhibir la metilación terminal del ARNm viral, han mostrado que inhiben la transcriptasa inversa en sistemas libres de células. La actividad de muchos de estos oligonucleótidos, no parece estar relacionada con una secuencia específica. Probablemente, estos compuestos complementen el ARN del virión en el sitio del enlace con el molde de la transcriptasa inversa. Por su tamaño y carga, no les es posible entrar al interior de la célula. Debido a que la síntesis de estos compuestos es difícil, son candidatos poco probables para su uso clínico. No obstante, el enlace con el molde básico permanece como un blanco teórico que actúe en la terapia sobre la transcripción inversa (32).

• Otros compuesto...

Una serie de compuestos, en los que se incluyen la suramina, el dextrano sulfato y la saktomicina A, han sido reportados como inhibidores de la transcriptasa inversa en sistemas libres de células y de la replicación del VIH. La concentración requerida para la inhibición de la enzima, excede de aquellas que inhiben la actividad antiviral y son similares a las concentraciones que inhiben a las polimerasas de la célula del hospedero. Es poco probable, que estos compuestos crucen rápidamente la membrana de la célula. Los trifosfatos de los dideoxinucleósidos

y el foscarnet, inhiben a la transcriptasa inversa en ensayos libres de células, a concentraciones menores de aquellas que se requieren para que el compuesto inhiba la replicación en cultivos celulares. En consecuencia, es poco probable que la transcriptasa inversa sea el blanco de este último tipo de compuestos (32).

- Compuestos que inhiben la transcripción y la transferencia.

Los virus parasitan el sistema genético de la célula huésped, para transcribir su ARNm y trasladar esta información en polipéptidos. Por lo que es un reto establecer un blanco sobre las funciones virales específicas de la replicación. Cuando menos tres posibilidades han sido descritas: la ribavirina, los oligonucleótidos "antisentido" y los interferones (32).

• Ribavirina.

La ribavirina o virazol, es un análogo de la guanosina con un espectro amplio de actividad antiviral. Presenta diferentes mecanismos de acción, incluyendo la interferencia con la etapa de cuantificación requerida en la terminación 5' del ARN viral mensajero y la inhibición de la polimerasa viral por la ribavirina trifosfato.

La ribavirina, fue uno de los primeros compuestos que inhibieron la replicación del VIH en cultivos celulares. Concentraciones de 50  $\mu\text{M}$  o más, las cuales exceden las concentraciones clínicamente tolerables, son necesarias *in vitro* para inhibir al VIH. La ribavirina tiene diferentes efectos sobre el metabolismo de la célula huésped, incluyendo la perturbación de los pools de los nucleótidos intracelulares, al menos parcialmente, por la inhibición de la inosina monofosfato deshidrogenasa mediante la ribavirina monofosfato. Como consecuencia, los desoxinucleótidos trifosfatados de la purina (dGTP y dATP) disminuyen intracelularmente. Por otra parte, la ribavirina ocasiona un incremento en las concentraciones intracelulares de timidina trifosfato, por lo cual compete con el AZT-TP e inhibe la fosforilación del AZT. Estas perturbaciones en los nucleótidos intracelulares, ocasionan un marcado antagonismo en la actividad antiretroviral del AZT y de otras didesoxipirimidinas, por lo que la ribavirina incrementa la actividad de las didesoxipurinas como el ddA y el ddI (32).

• Oligonucleótidos.

Los oligonucleótidos sintéticos de 14 a 30 pares de bases de longitud han sido investigados como oligonucleótidos "antisentido". Estos tienen la capacidad de hibridizar las secuencias del ARN mensajero del VIH, por lo que interfieren con su transcripción. El metilfosfonato, fosforotionato y otros derivados han sido producidos para minimizar la sensibilidad de la nucleasa. La actividad antiviral ha sido documentada

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

con tales compuestos, sin embargo, tal actividad no tiene siempre una secuencia específica. Esto sugiere una serie de mecanismos posibles que incluyen el enlace principal con el molde, para interferir así con la transcriptasa reversa. La actividad no específica de la secuencia, es vista únicamente con la inhibición de la infección aguda *in vitro*.

Este avance de interés teórico, requiere de investigación para determinar las secuencias adecuadas, los métodos de liberación del compuesto y también la disponibilidad económica para comercializar su fabricación. Una variante de este aprovechamiento, sería la liberación de enzimas con secuencias específicas de ARN y con actividad endoribonucleasa. Estos "ribozimas" se han identificado en viroides de plantas y podrían teóricamente ser aplicados para cualquier transcripción específica.

#### Interferones.

Los interferones, son compuestos proteicos producidos por ciertas células e inhiben la multiplicación de los virus. Hay tres clases de interferones humanos que son codificados por células del organismo: a) interferón  $\alpha$ , IFN- $\alpha$ , sintetizado principalmente por los leucocitos, b) interferón  $\beta$ , IFN- $\beta$ , sintetizado principalmente por los fibroblastos y c) interferón  $\gamma$ , IFN- $\gamma$  (inmune o interferón clase II), sintetizado por los linfocitos cuando son estimulados. Las células normales, usualmente no sintetizan cantidades detectables de interferón, pero ellas pueden ser inducidas mediante una variedad de agentes inductores, siendo la infección viral el primer agente que se reconoció como inductor. Para la inducción de la síntesis del interferón se requiere la síntesis simultánea tanto del ARNm como de la proteína.

El inductor más importante para la producción de interferones es la infección por virus. En general, los virus que contienen ARN son buenos inductores de interferón, mientras que los virus que contienen ADN son inductores pobres de interferón.

Los efectos de los interferones se ejercen a través del plasma hacia las membranas de las células, mediante combinación con receptores específicos. Los interferones no tienen actividad biológica dentro de las células en que son producidos, sino que son secretados y entonces son reabsorbidos por otras células y pueden así presentar actividad biológica. Existen dos receptores de interferones, uno para el tipo I (para IFN- $\alpha$  e IFN- $\beta$ ) y otro para el IFN- $\gamma$  (33).

- Compuestos que inhiben la modificación post-transcripcional.

Posterior a la transcripción inversa y a la integración del ADN vírico en el ADN del cromosoma del huésped, las secuencias integradas son transcritas al ARNm vírico que a su vez, es traducido a proteínas víricas. Durante el procesamiento postranscripcional el ARNm vírico sufre modificaciones. El extremo 5' es "sellado" por guanosina metilada y el extremo 3' es poliadenilado (31).

Los polipéptidos retrovirales son transformados a proteínas, las cuales son divididas por una proteasa viral. Muchas de las proteínas son glicosiladas, fosforiladas o miristiladas por la acción de enzimas del huésped. Estos tipos de modificaciones postranscripcionales han sido propuestos como blancos en la terapia antiviral (32).

• Péptidos Sintéticos.

La proteasa del VIH-1 y la de otros retrovirus, divide los polipéptidos virales, en sitios bien definidos. Los péptidos sintéticos, con alrededor de 6 aminoácidos, incluyendo la pepstaina A, pueden por completo inhibir la proteólisis específica en el virus. Los péptidos no penetran las membranas de la célula. Sin embargo, estos tienen la capacidad de inhibir la actividad proteolítica de los clones y de la expresión de la proteasa viral en ensayos libres de células. Esta actividad, permite una evaluación de los compuestos que actúan sobre este blanco así como el análisis de la relación estructura/actividad para diseñar compuestos con potencial terapéutico (32).

• Compuestos que inhiben la glicosilación.

La inhibición de la glicosilación de las glicoproteínas de la envoltura del virus, puede esperarse que afecte el brote, la liberación, la unión o la penetración por fusión, esto es, todas las funciones que preceden al brote. Los inhibidores de la glicosilación, típicamente la 2-desoxi-D-glucosa, actúan como sustrato de las enzimas glicosilantes y ejercen *in vitro*, cierta inhibición de la expresión de las glicoproteínas del VIH. La castanospermina es un alcaloide que inhibe a la  $\alpha$ -glucosidasa I. La 1-Desoxinójirimicina inhibe a esta misma enzima y la 1-Deoximanojirimicina inhibe a la manosidasa I. Cada una de estas enzimas, contienen en sus estructuras el enlace N-glicano. Estos tres compuestos inhiben la formación de sincitio por el VIH, a concentraciones superiores a los 50  $\mu\text{g/ml}$  para la castanospermina y de 1 a 10  $\mu\text{g/ml}$  para los otros compuestos. A estas concentraciones, la glicosilación de los productos de la envoltura es inhibida y se deterioran sus funciones. Una serie de compuestos de la deoxinójirimicina, los cuales son análogos de la glucosa, han sido identificados como compuestos antiretrovirales efectivos en pruebas *in vitro* y de éstos, la N-butil-deoxinójirimicina muestra mejores efectos (32).

• Ampligén.

Se piensa que los ARN de doble cadena (ARDdc) estimulan la producción de diversas interfocinas, como el factor de necrosis tumoral y los interferones. Determinadas enzimas celulares dependientes de los ARNdc, como la 2'-5'-oligoadenilato-sintetasa y una proteína quinasa, se considera que inhiben la replicación de algunos virus a través de la sepa-

ración del ARN vírico o mediante un bloqueo de la síntesis de proteínas del virus. El ampligén, un ARN de doble cadena mal acoplado, poli(I);-poli(C<sub>12</sub>U), inhibe la replicación *in vitro* del VIH (31).

- Compuestos que interactúan con la estructura del virión (liberación).

Las etapas finales del ciclo vital del VIH incluyen el procesamiento de las proteínas víricas en el retículo endoplásmico rugoso por las proteasas y enzimas que intervienen en la glucosilación y miristilación. Después, las proteínas víricas procesadas son transportadas a través del aparato de Golgi hasta la membrana citoplásmica, donde se acoplan a lo largo del ARN genómico del virus. Por último, las partículas víricas son liberadas por un proceso de brote (gemación) a partir de la membrana de la célula infectada. Aunque los mecanismos moleculares son dudosos, se piensa que algunos compuestos del grupo de las citosinas inhiben la reconstrucción y liberación del VIH. Los inhibidores de la glucosilación, como la castanospermina, pueden intervenir en esta etapa del ciclo del VIH (31).

La envoltura del VIH está constituida por la membrana celular del huésped, la que se le adhiere durante el proceso de brotamiento. Por tal hecho, sería de esperar poca antigenicidad o funcionalidad de la doble capa de fosfolípidos para representar un blanco selectivo. No obstante, varios compuestos han sido propuestos como agentes antiretrovirales potenciales que tentativamente podrían actuar sobre el virus durante el proceso de brotamiento o después de su liberación de la célula huésped (32).

• AL721.

El AL721, que consiste en una mezcla de glicéridos neutros, de fosfatidil colina y de fosfatidiletanolamina, en una proporción de 7:2:1, puede extraer el colesterol de las membranas celulares. En cultivo de células infectadas H9 y en una concentración de 100 µg/ml, reduce la producción de productos virales en un 50% y a concentraciones de 1,000 µg/ml, reduce estos productos en más de un 90%. Estas concentraciones no reducen el número de células, pero la viabilidad de las mismas no ha sido determinada. De este compuesto, se recomienda ingerir oral y diariamente, entre 10 y 15 g. Aún no está claro si estos lípidos se absorben en el tracto gastrointestinal y permanecen asociados y guardan su proporción en la circulación sanguínea (32).

• Anfotericina B.

La anfotericina B y su derivado hidrosoluble la anfotericina B metil éster, son antibióticos macrólidos polienos antifúngicos que actúan al presentar una afinidad mayor por el ergosterol (componente de las membranas del hongo), que por el colesterol, el cual se encuentra en las membranas de las células de los mamíferos y de sus virus. La anfotericina B en cultivos de células, inhibe la replicación del VIH y mantiene la viabilidad celular (32).

En resumen, los compuestos que actúan sobre la envoltura viral, incluyen solventes de lípidos y detergentes, los cuales pueden inactivar físicamente al VIH. El punto crítico para la terapia es un compuesto tal, que pueda identificar e inactivar selectivamente al virus en las células hospederas (32).

• Hipericina.

La hipericina y la pseudohipericina, son dionas policíclicas aromáticas. Los datos preliminares sugieren que la hipericina inactiva al virus fuera de la célula y que tiene una elevada vida media en el plasma de animales, por lo que estos compuestos son de interés (32).

• Factor estimulador de las colonias de granulocitos macrófagos (FEC-GM).

Los factores que estimulan la formación de colonias de granulocitos macrófagos, son hormonas glucoproteicas necesarias para la proliferación *in vitro* y para la diferenciación de las células precursoras hematopoyéticas. Se ha estudiado *in vitro* el FEC-GM humano recombinante y se ha observado una inhibición de la replicación del virus en la línea celular monocitoide U-937, y la combinación con zidovudina ha dado lugar a un efecto sinérgico sobre el VIH. Aunque hay pruebas *in vitro* de la actividad contra el VIH, se debe tener presente de que el FEC-GM puede estimular *in vivo* a los macrófagos infectados para que produzcan grandes cantidades de virus (31).

- Compuestos con un sitio de acción indeterminado o desconocido.

Existen varios compuestos que no se adaptan por completo a ninguna de las etapas del ciclo de vida del VIH. A continuación se mencionan algunos de ellos (31).

• Suramina.

La suramina es un colorante polianiónico complejo. Aproximadamente 0.1  $\mu\text{M}$  del compuesto inhiben a la transcriptasa inversa del VIH-1. Derivados de la suramina y colorantes estructuralmente semejantes, tales como azul cielo de Chicago, Congo rojo, amarillo 50 y el azul de Evan, tienen efectos similares.

La suramina a concentraciones entre 10 y 50  $\mu\text{g/ml}$  (7 a 35  $\mu\text{M}$ ), protege *in vitro* a las células T de la infectividad y de los efectos citopáticos del VIH. La toxicidad celular no fue aparente *in vitro* hasta que se alcanzaron concentraciones de 100  $\mu\text{g/ml}$ , que es un estrecho margen de seguridad. Este fue el primer compuesto reportado que inhibía la replicación del VIH. Los colorantes relacionados, mostraron que también inhiben la replicación viral. La suramina y los colorantes relacionados son potentes inhibidores enzimáticos (32).

• D-Penicilamina.

La D-penicilamina, es un agente quelante e inhibe la replicación *in vitro* del VIH. No se conoce el mecanismo de inhibición, pero se ha propuesto una inactivación química de las proteínas del VIH mediante un enlace cruzado de grupos disulfuro (31).

• Modificaciones de la respuesta biológica (inmunomoduladores).

Interleucina 2 (IL-2), *in vitro* las defectuosas respuestas de las células naturales asesinas de los pacientes con SIDA pueden estar relacionadas, hasta cierto punto, con la IL-2 recombinante.

Isoprinosina.

La isoprinosina o inosina pranobex, ha mostrado poseer actividad contra el VIH *in vitro*. Es un inmunomodulador capaz de estimular distintas funciones inmunes mediadas por células.

Imutiol.

El imutiol o dietilditiocarbamato sódico, es un inductor de los linfocitos T y se ha observado que posee actividad contra el VIH *in vitro*.



Imreg.

El imreg o diasilato leucocitario, es un inmunomodulador leucocitario natural polipeptídico, con capacidad de estimular la producción de varias linfocinas *in vitro* (31).

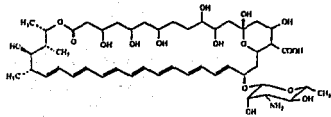
- Otros compuestos propuestos.

Otros compuestos han sido reportados que inhiben la replicación del VIH *in vitro*, tales como la penicilamina, avarol y avarona. Ciertos extractos de plantas también presentan actividad antiretroviral. La glicirricina, que proviene del extracto de la raíz del regaliz (corozuz) y está definida estructuralmente como un policíclico, inhibe la replicación del VIH *in vitro*, a concentraciones de 1 mg/ml. Los extractos de un gran número de hierbas medicinales chinas han sido reportadas que también presentan actividad *in vitro* (32).

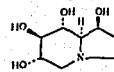
Acido Fusídico.

El ácido fusídico se asoció con un dramático mejoramiento clínico de un paciente con SIDA, a quien se le administró el compuesto por presentar infección micobacteriana. El estudio *in vitro* de este compuesto muestra una reducción de la replicación viral (32).

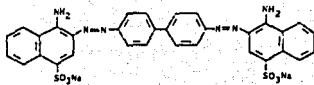
En la figura 7.3, se muestran algunas de las estructuras químicas de los compuestos que se han empleado *in vitro* contra el VIH.



**Anfotericina B**



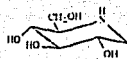
**Castanospermina**



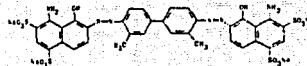
**Congo Rojo**



**2-Deoxi-D-glucosa**



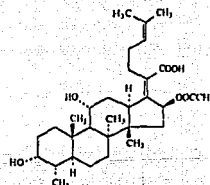
**1-Deoxinojirimicina**



**Azul de Evan**

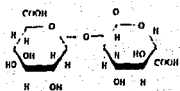


**Foscarnet Sódico**

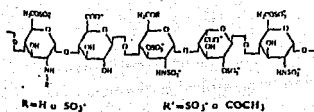


**Acido Fusídico**

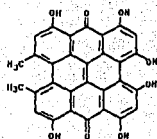
**Figura 7.3 Algunos compuestos que se han empleado in vitro contra el VIH (34).**



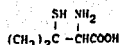
**Regaliz**



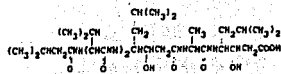
**Heparina**



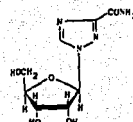
**Hipericina**



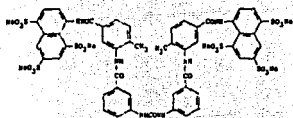
**Penicilamina**



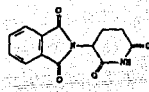
**Pepstatina**



**Ribavirina**



**Suramina Sódica**



**Talidomida**

**Figura 7.3** Algunos compuestos que se han empleado *in vitro* contra el VIH (Continuación).

### Compuestos en fase de desarrollo clínico.

El objetivo de los estudios clínicos, es el de acumular información con la cual científicamente se obtengan conclusiones válidas y puedan así, ser establecidos los criterios con respecto a la eficacia y a la seguridad de un tratamiento para una enfermedad específica. El grado de éxito en la realización de este objetivo depende grandemente, pero no por completo, de la calidad en el diseño del estudio básico (35).

Actualmente, en los Estados Unidos el desarrollo clínico de un nuevo medicamento se divide por conveniencia en varias fases, las cuales no son discretas y una fase no necesariamente comienza cuando la otra termina, esto es, las fases se sobreponen. Actualmente, en los Estados Unidos los estudios clínicos que se encuentran en la etapa previa de la Aplicación para un Nuevo Medicamento (New Drug Application, NDA) están divididos en dos grandes fases: Fases I-IIA (estudios de farmacología clínica) y Fases IIB-III (demostración que el medicamento es eficaz y suficientemente seguro a distintas concentraciones) (36).

En la tabla 7.2, se muestran los lineamientos para el desarrollo de un agente antiviral.

En la tabla 7.3, se muestra un ejemplo de una prueba en la que se incrementan las dosis únicas y múltiples para un activo hipotético contra el VIH.

En la tabla 7.4, se muestra un ejemplo de una prueba con intervalo en Fase I-IIA, para dosis múltiple de un principio hipotético contra el VIH.

En la tabla 7.5, se muestran los parámetros examinados en las pruebas de Fase I-IIA para un agente hipotético contra el VIH.

Se ha intensificado el avance en la investigación clínica contra el VIH. Muchos de los compuestos están siendo probados solos y en combinación. Las combinaciones diseñadas son para aumentar la eficacia y reducir los efectos colaterales de éstos compuestos (37).

En la tabla 7.6, se muestran algunos de los medicamentos que se encuentran en fase de investigación clínica contra el VIH y en la figura 7.4 se muestran algunas estructuras químicas de estos compuestos.

Tabla 7.2 Lineamientos para el desarrollo de un agente antiviral (36).

INFORMACION PRECLINICA NECESARIA PARA ESTUDIOS CLINICOS
<i>In vitro.</i> Potencia. Toxicidad celular. Indice terapéutico. Metabolismo intracelular.
<i>In vivo, estudios en animales.</i> Toxicidad. Eficacia. Indice terapéutico.
<b>PRUEBAS CLINICAS FASE I</b> Estudios en voluntarios sanos y pacientes con dosis unicas o con dosis múltiples. Farmacocinética. Farmacodinamia (normalmente en pacientes). Reto viral en sujetos o efecto antiviral en pacientes. Parámetros inmunológicos. Aspectos bioquímicos finales. Aspectos clínicos finales en estudios de reto o en pacientes. Tolerancia/seguridad. Pruebas con el medicamento marcado radioactivamente. Pruebas en pacientes en los que el órgano principal de eliminación se encuentra dañado. Insuficiencia renal. Enfermedad hepática. Enfermedades que puedan tener un efecto adverso sobre la farmacocinética o la farmacodinámica de un medicamento. Misceláneos. Estudios de biodisponibilidad de diferentes formulaciones (intramuscular, oral, subcutánea). Interacciones medicamento/medicamento. Estudios en poblaciones que presentan diferencias fisiológicas (como garantía del estudio). Embarazo. Neonatos. Niños. Ancianos.

Tabla 7.2 *Lineamientos para el desarrollo de un agente antiviral*  
(Continuación).

<p style="text-align: center;"><b>ESTUDIOS FASE II</b></p> <p>Estudios para intervalos de dosis. Pruebas abiertas y de control para establecer una eficacia preliminar y los datos de seguridad. Los parámetros determinados pueden incluir: virología, inmunología, aspectos bioquímicos finales, aspectos clínicos finales, toxicidad, relación de la respuesta con la concentración.</p>
<p style="text-align: center;"><b>PRUEBAS DE DISEÑO FASE III</b></p> <p>Pruebas definitivas, mayores a 100. Pruebas doble ciego, controladas y al azar. Pruebas realizadas en centros múltiples. Selección de dosis e intervalos de dosis basados en los datos de las Fases I y II. Pruebas clínicas en las que se señalan las indicaciones potenciales. Al menos dos pruebas definitivas para cada demostración.</p>
<p style="text-align: center;"><b>ESTUDIOS POSTERIORES A LA NDA</b></p> <p>Fase III con pruebas de demostración adicionales. Vigilancia posterior a la comercialización del producto (Fase IV). Reportes de efectos adversos del medicamento (Fase IV).</p>

Tabla 7.3 *Ejemplo de una prueba en la que se incrementan las dosis únicas y múltiples, para un activo hipotético contra el VIH (36).*

<p><b>Objetivos.</b></p> <p>Determinar la seguridad y la dosis máxima tolerada. Determinar la dosis y el intervalo de dosis, para estudios de dosis múltiples, basados en la dosis-respuesta y en la farmacodinamia. Determinar la disponibilidad en humanos.</p> <p><b>Diseño.</b></p> <p>Para dosis únicas, estudio doble ciego y control de placebo. Cada grupo debe tener 10 pacientes (8 tratados con el principio activo y dos con placebo). A cada grupo se les debe incrementar las dosis del principio activo hasta alcanzar la dosis máxima tolerada o alcanzar una meseta en la curva dosis-respuesta, considerando el efecto y la duración del efecto.</p> <p><b>Número de pacientes.</b></p> <p>Seleccionados con anticipación, deben ser entre 50 y 60 pacientes.</p> <p><b>Pacientes.</b></p> <p>Infectados con VIH y con antigenemia<sup>1</sup> p24.</p> <p><b>Duración del primer estudio.</b></p> <p>Para dosis únicas, al menos con 2 semanas de seguimiento.</p> <p><b>Duración del segundo estudio.</b></p> <p>Para dosis múltiples, por lo menos 5 vidas medias del principio activo (generalmente entre 5 y 14 días).</p>
---

1. La severidad de la enfermedad se basará sobre el perfil toxicológico del principio activo. Un principio activo con un perfil limpio, puede emplearse en pacientes asintomáticos. Mientras que un principio activo con un elevado riesgo de toxicidad, requerirá pacientes que tengan la enfermedad sintomática avanzada.

Tabla 7.4 Ejemplo de una prueba con intervalo en la Fase I-IIA, para dosis múltiples, de un principio hipotético contra el VIH (36).

<b>Intervalo de dosis.</b>
Dosis múltiples incrementadas.
<b>Objetivos.</b>
Determinar la seguridad y las dosis máximas toleradas, de las dosis múltiples.
Determinar la dosis-respuesta y la farmacodinamia.
Determinar la eficacia biológica a corto plazo.
Determinar la dosis necesaria para pruebas a largo plazo.
<b>Diseño.</b>
Para dosis múltiples, estudio doble ciego con control de placebo. Con anticipación se probarán no más de tres regímenes diferentes. Cada grupo tendrá 20 pacientes (15 con el principio activo y 5 con placebo).
El estudio total será:
Tratamiento A, n = 15
Tratamiento B, n = 15
Tratamiento C, n = 15
Control, n = 15
<b>Parámetros.</b>
Los parámetros serán seguidos como se muestra en la tabla 7.5.
<b>Intervalo de dosis-dosis.</b>
Determinados por los primeros resultados de la prueba.
<b>Duración.</b>
De 6 a 12 semanas.
<b>Pacientes.</b>
Pacientes infectados con el VIH.
<b>Número de pacientes.</b>
60 pacientes.



Tabla 7.5 *Parámetros examinados en las pruebas de la Fase I-IIA, para un agente hipotético contra el VIH (36).*

**DISPOSICION.**

**Farmacocinética.**

**Concentraciones en distintos fluidos biológicos:**

- Saliva.
- Secreciones vaginales.
- Semen.
- Orina.
- Celulas rojas y linfocitos.
- Líquido cefalorraquídeo (cuando sea posible).
- Muestras de autopsia (cuando sea posible).

**FARMACODINAMIA.**

**Virología.**

- Cultivos de VIH (hechos una vez a la semana).
  - Antigenemia p24 (una vez a la semana).
  - Ensayo de reacción de cadena polimerasa (una vez a la semana).
- Inmunología.**
- Cuenta de linfocitos CD4 (una a la semana).
  - Cuenta total de linfocitos, relación CD4/CD8 (una a la semana).
  - Estudio de proliferación linfocítica por inducción mitogénica y antigénica (una vez a la semana).
  - Inducción mitogénica y antigénica en la producción de interferón y en linfocitos (una vez a la semana).
  - Conversión retardada de hipersensibilidad (cada dos semanas).

**Evaluación clínica.**

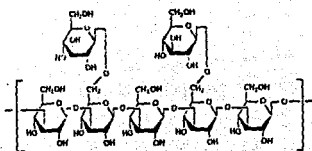
- Respuesta global.
- Variación en el peso.
- Examen físico.
- Evaluación de aptitud.
- Respuesta subjetiva.
- Número y severidad de cualquier infección oportunista y tumores relacionados al SIDA.

**TOLERANCIA.**

- Cuestionario que considere circunstancias adversas, examen físico.
- Pruebas clínicas estándar para control en el laboratorio.
- Hematológicas.**
- Recuento sanguíneo completo y diferencial, conteo de plaquetas, cuenta de reticulocitos. Médula espinal, cuando se disponga por indicaciones clínicas. Necesidades de transfusión.
- Hepáticas.**
- Función enzimática del hígado.
- Renales.**
- Creatinina, depuración de creatinina, nitrógeno ureico en sangre.
- Electrolíticas.**
- Elaboración de pruebas para evaluar al sistema nervioso central y al sistema nervioso periférico, como un indicador del estado clínico.

Tabla 7.6 Algunos medicamentos que se encuentran en fase de investigación clínica contra el VIH (37).

NOMBRE DEL COMPUESTO	OTRO NOMBRE	INDICACIONES	FASE
JYC		Participa en la valoración de varios estadios de la infección por VIH	Fase I/II
Azidouridina, AZDU		VIH positivo sintomático	
CD4/IgG		Transferencia del VIH materno/fetal	Fase I
Fiacitabina	FIAC	Infección por el VIH	Fase I/II
Fialuridina	FIAM	Infección por el VIH	Fase I
Fluorotimidina, FLT		Infección por el VIH	Fase I
Tricosantín	COMPUESTO Q GIQ223	Infección por el VIH	Fase II
Deoxicitidina/ Zalcitabina	ddc/HIVID	VIH positivo y sintomático, VIH pediátrico	Fase II
L-697,661		Infección por el VIH	Fase II
Nevirapina	BI-RG-587	Infección por el VIH	Fase II
Zidovudina	Retrovir	Profilaxis de la postexposición en los trabajadores de la salud. Transmisión del VIH en el embarazo.	Fase II/III
Zidovudina/ Didoxilinosina	Retrovir/Videx	VIH positivo y sintomático. Infección pediátrica por el VIH	Fase I/II
RMJ 25213		Infección por el VIH	Fase II
Estavudina	d4T	Infección por el VIH	Fase I/II
Inhibidor TAT		Infección por el VIH	Fase I
U-87201E		Infección por el VIH	Fase I
Aciclovir/Zidovudina	Zovirax/ Retrovir	VIH positivo asintomático y sintomático.	Fase II/III
Interleucina-2 /Zidovudina	IL-2/Retrovir	Infección por el VIH	Fase I
EL 10 DHEA		Infección por el VIH	Fase I/II
FK-565		Infección por el VIH	Fase I
Gammaglobulina Intravenosa Humana	Gammaglob-N	Infección pediátrica por el VIH	Fase II/III
Lentinán	Ajinomoto lentinán	VIH positivo asintomático y sintomático	Fase I/II
Linómide	(N,N)- Roquinimex	Pacientes VIH positivos	Fase II
Factor Humoral Tímico		VIH positivo	Fase I
Tinopantín	Tinunox	Infección por el VIH	Fase III
Hormona del Crecimiento Humano	BioTropín	Infección por el VIH	Fase I
Somatostatina	Sandostatina	Diarrea relacionada con el VIH	Fase II/III



**Lentinan**

**Figura 7.4 Algunos compuestos que están en estudio clínico contra el VIH (34).**

**Farmacología de los medicamentos que comercialmente se emplean contra el Virus de la Inmunodeficiencia Humana.**

El primer medicamento que aprobó la FDA en los E.U.A. contra el virus de la inmunodeficiencia humana, VIH, fue la zidovudina (azidotimidina o AZT) en 1985. A la fecha y después de varios años de investigación clínica intensa, la FDA ha aprobado para su comercialización dos medicamentos más: didanosina (didesoxiinosina o ddI) y zalcitabina, (didesoxicítidina o ddC). En la tabla 7.7, se muestran los medicamentos contra el VIH que actualmente se comercializan.

El reducido número de medicamentos contra el VIH que hoy en día existen en el mercado, hace patente el hecho de que el éxito en el desarrollo de compuestos para la profilaxis y terapia de las enfermedades virales es limitado, debido a que la replicación viral depende principalmente de los procesos metabólicos de la célula invadida. Así, los agentes que pueden inhibir u ocasionar la muerte de los virus, también llegan a dañar a las células que pretenden proteger (38).

Por lo anterior, muchos compuestos que están actualmente en fase de investigación clínica, probablemente no sean aprobados por la FDA para su comercialización, debido a sus elevados riesgos intrínsecos o colaterales.

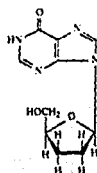
Por otra parte, los medicamentos que se emplean contra el VIH no curan la infección en los pacientes; únicamente, la atenúan por un tiempo determinado. Por lo que los pacientes pueden seguir desarrollando enfermedades asociadas al VIH, incluyendo también, enfermedades oportunistas.

A continuación, se describen las características farmacológicas de cada uno de los medicamentos que actualmente se comercializan contra el VIH.

Tabla 7.7 Medicamentos que actualmente se comercializan contra el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (34.39).

NOMBRE GENERICO	OTROS NOMBRES	TIPO DE COMPUESTO Y SITIO DE ACCION	MARCA REGISTRADA DEL PRODUCTO	COMPANIA FARMACEUTICA QUE LO COMERCIALIZA
Didanosina	Didesoxiinosina, 2',3'-didesoxiinosina, ddI, ddIno, NSC612049	Nucleósido sintético, análogo purico. Inhibidor de la Transcriptasa Inversa	Videx	Bristol-Myers Squibb
Zalcitabina	Didesoxicitidina, 2',3'-didesoxicitidina, ddC, ddCyd	Nucleósido sintético análogo pirimidico. Inhibidor de la Transcriptasa Inversa	Hivid	Hoffmann-La Roche
Zidovudina	Azidotimidina, 3'-Azido-3'-desoxitimidina. AZT. BW A509U	Nucleósido sintético análogo pirimidico. Inhibidor de la Transcriptasa Inversa	Retrovir	Burroughs Wellcome

## DIDANOSINA



**Nombre químico:** 2',3'-Didesoxiinosina.

**Otros nombres:** Didesoxiinosina, ddI, ddino.

**Tipo de compuesto:** Nucleósido sintético análogo de la purina.  
La didanosina es un nucleósido de la hipoxantina y el producto metabólico de la didesoxiadenosina.

### Propiedades físicas.

**Fórmula molecular:**  $C_{10}H_{12}N_4O_3$ .

**Peso molecular:** 236.2

**Fórmula condensada:** 50.84% C, 5.12% H, 23.72% N, 20.32% O.

**Descripción:** Polvo blanco cristalino.

**Solubilidad:** Su solubilidad en agua a 25°C y a un pH aproximado de 6, es de 27.3 mg/ml.

**Punto de fusión:** 160°C a 163°C.

### Propiedades químicas.

El espectro de absorción ultravioleta presenta una absorbancia máxima a los 282 nm, a un pH de 2. Se presenta una absorbancia máxima a los 254 nm, a un pH de 12.

En soluciones ácidas es inestable. A un pH menor de 3 y a 37°C, el 10% de la didanosina se descompone en hipoxantina en menos de 2 minutos.

La didanosina no es curativa para la infección por el VIH y los pacientes pueden continuar desarrollando enfermedades asociadas al VIH, incluyendo infecciones oportunistas.

No se ha demostrado que con la terapia, se reduzca el riesgo de transmisión a otras personas a través del contacto sexual o por contaminación de la sangre.

#### **Farmacología.**

##### **- Mecanismos de acción.**

La didanosina es un nucleósido análogo de la desoxiadenosina, que inhibe *in vitro* la replicación del VIH en cultivos de células humanas y líneas celulares humanas cultivadas. Después de que la didanosina entra en la célula, es convertida por enzimas celulares, en el metabolito activo antiviral, el trifosfato de dideoxiadenosina (ddATP). La vida media intracelular del ddATP, calculada de los resultados obtenidos en estudios de cultivo celulares *in vitro*, varía entre 8 a 24 horas.

Una característica común de los dideoxinucleósidos, es la falta del grupo 3'-hidroxilo. En la replicación del ácido nucleico, el grupo 3'-hidroxilo de un nucleósido natural, es el aceptor del enlace covalente del siguiente nucleósido 5'-monofosfato. Debido a esto, su presencia es un requisito para que se continúe con la extensión de la cadena del ADN. La incorporación del ddATP dentro del ADN viral conduce a la terminación de la cadena y de esta forma, inhibe la replicación del virus.

Además, el ddATP contribuye en la inhibición de la replicación viral, mediante la interferencia del ARN del VIH, que depende de la polimerasa ADN (transcriptasa inversa). Esto es, el ddATP compete con el nucleósido trifosfato natural, dATP, para unirse al sitio activo de la enzima. En la figura 7.5, se muestran las rutas de la fosforilación anabólica de la didanosina.

##### **- Microbiología.**

No se ha establecido la relación entre la sensibilidad *in vitro* del VIH a la didanosina y la inhibición de la replicación del VIH en la reg puesta clínica del hombre a la terapia. La sensibilidad de los resultados *in vitro* varía enormemente dependiendo del tiempo transcurrido entre la infección con el VIH y el tratamiento con didanosina, del ensayo empleado en particular, del tipo de célula empleada, del tamaño del inoculo del virus y de la forma en que el laboratorio realiza la prueba. Además, en las pruebas clínicas, no se ha establecido el grado de confianza de los métodos usualmente disponibles para medir las respuestas

virológicas.

*In vitro*, la didanosina ha mostrado actividad antiviral en una variedad de cultivos celulares infectados con el VIH, como son las células T y los monocitos/macrófagos.

En cultivos de células T, la concentración necesaria de didanosina para inhibir la replicación viral al 50% ( $DI_{50}$ ) ha sido reportada en el rango de 2.5 a 10  $\mu M$  (1  $\mu M$  = 0.24 mg/ml). En cultivos de células de monocitos/macrófagos, es de 0.01 a 0.1  $\mu M$ . En células H9 infectadas con VIH-1, la expresión de la proteína gag p24 del VIH fue inhibida con 10  $\mu M$  de didanosina, mientras que células ATH8 infectadas con VIH-1 (cepa HTLV-IIIB) requirió de cantidades mayores a 10  $\mu M$  para la protección completa de efectos citopáticos.

En un ensayo cuantitativo para la reducción de la formación de sincitio empleando células HT4-6C, los valores reportados de  $DI_{50}$  para la didanosina fueron de 2.1  $\mu M$  para el VIH-1 y de 5.6  $\mu M$  para el VIH-2. Empleando el mismo sistema de ensayo, los valores de  $DI_{50}$  para la zidovudina fueron de 0.05 y de 0.08  $\mu M$  para el VIH-1 y para el VIH-2, respectivamente. Sin embargo, en cultivos de células humanas MT-2 infectadas, los valores de  $DI_{50}$  de la didanosina para el VIH-1 y para el VIH-2 fueron de 1 y de 10  $\mu M$ , mientras que los valores de  $DI_{50}$  para la zidovudina fueron de 0.3 y mayores de 100  $\mu M$ , respectivamente.

Los resultados de estudios de toxicidad en varias líneas de células, han mostrado poca acción citotóxica con la didanosina. En cultivos de células progenitoras de la médula ósea humana, la concentración a la cual el medicamento inhibe el 50% del crecimiento celular ( $CI_{50}$ ), fue mayor de 100  $\mu M$  para la didanosina. Para la zidovudina bajo condiciones de ensayo similares, los valores  $CI_{50}$  variaron entre 0.13 a 5  $\mu M$ .

#### - Toxicología en animales.

Se ha observado la evidencia de una dosis limitante de la toxicidad en el músculo esquelético en ratones y ratas, pero no en perros, seguida de una dosificación prolongada con didanosina (mayor de 90 días); estas dosis fueron de 1.2 a 12 veces superiores a las estimadas para la exposición humana. No es aun clara, la relación de estos hallazgos y la potencia de la didanosina, como causa de miopatía en humanos. Sin embargo, la miopatía humana ha sido asociada con la administración de otros nucleósidos análogos.



- Farmacocinética.

La didanosina se degrada rápidamente en pH ácido. Por lo que todas las formulaciones orales, contienen agentes amortiguadores que incrementan el pH del medio gástrico para neutralizar la acidez y asegurar así que sea máxima la absorción de la didanosina.

- Bioequivalencia de las formulaciones dosificadas.

La didanosina en tabletas masticables/dispersables con amortiguadores, presenta de un 20 a un 25% mayor biodisponibilidad que la didanosina en polvo para solución oral. Una dosis de 375 mg de didanosina en polvo con amortiguadores para solución oral, produce concentraciones en plasma similares a la de una dosis de 300 mg (2 tabletas de 150 mg) de didanosina tabletas masticables/dispersables con amortiguadores.

La media ( $\pm$  1 DS) de las concentraciones plasmáticas pico ( $C_{\text{máx}}$ ) fueron de 1.6 ( $\pm$ 0.6)  $\mu\text{g/ml}$  para la solución con amortiguadores y de 1.6 ( $\pm$ 0.5)  $\mu\text{g/ml}$  para las tabletas masticables/dispersables. Los valores del área promedio bajo la curva (ABC) en una gráfica de concentración plasmática contra tiempo, fueron de 3.0 ( $\pm$ 0.8)  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  para la solución con amortiguadores y de 2.6 ( $\pm$ 0.7)  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  para las tabletas masticables/dispersables.

- Efecto de los alimentos sobre la absorción oral.

Todas las formulaciones de didanosina deben ser administradas con el estómago vacío. La administración de didanosina tabletas masticables/dispersables con amortiguadores dentro de los 5 minutos de una comida, tuvo como resultado la disminución del 50% en la media de la  $C_{\text{máx}}$  y en los valores del área bajo la curva (ABC). La  $C_{\text{máx}}$  promedio fue de 2.8  $\mu\text{g/ml}$  en ayunas, contra 1.3  $\mu\text{g/ml}$  con alimento. Los valores promedio del ABC fueron de 3.9  $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$  bajo condiciones de ayuno, contra 2.1  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  después de haber ingerido alimento.

- Absorción y linealidad de la dosis en adultos.

De acuerdo al intervalo de dosis administradas en prácticas clínicas, los valores de la  $C_{\text{máx}}$  y del ABC se incrementan en forma proporcional a las mismas. A dosis de 7 mg/kg o menos, el promedio absoluto de la biodisponibilidad fue del 33% ( $\pm$  14) después de una dosis única, y del 37% ( $\pm$  14) después de cuatro semanas de dosificación con didanosina. Los parámetros farmacocinéticos en estado estable, no fueron significativamente diferentes de los valores obtenidos después de la dosis

oral o intravenosa.

- Distribución en adultos.

El volumen de distribución en estado estable después de la administración intravenosa fue en promedio de 54 litros. La concentración de didanosina en el líquido cefalorraquídeo 1 hora después de la infusión de didanosina, fue en promedio del 21% de la concentración plasmática simultánea (esto es, observada al mismo tiempo).

- Eliminación en adultos.

Después de la administración oral de didanosina, el promedio de vida media de su eliminación fue de 1.6 horas. El promedio de depuración total del cuerpo fue de 800 ml/min. Cuando la didanosina se administró oral o intravenosamente, la depuración renal representó aproximadamente el 50% de la depuración total del cuerpo, que en promedio fue de 400 ml/min. Esto indica que además de la filtración glomerular, la eliminación tubular activa es responsable para la eliminación renal de la didanosina. La recuperación de didanosina en orina, después de la administración de una dosis única intravenosa y oral, fue del 55% y del 20% de la dosis, respectivamente. Después de la administración oral o intravenosa de didanosina, no hay evidencia de acumulación posterior a su dosificación.

- Absorción y linealidad de la dosis en niños.

Los valores de la  $C_{máx}$  y del ABC se incrementaron proporcionalmente con la dosis; siendo semejante este comportamiento al mostrado en los pacientes adultos. La biodisponibilidad absoluta promedio fue del 32% ( $\pm 12$ ) y del 42% ( $\pm 18$ ), después de la primera dosis oral y del estado estable, respectivamente. La absorción oral de didanosina presentó una biodisponibilidad promedio absoluta del 19% ( $\pm 17$ ). Después de la administración de dosis orales de 80, 120 y 180 mg/m<sup>2</sup>, el promedio del estado estable del ABC fue de 1.4 ( $\pm 0.4$ ), 1.6 ( $\pm 0.9$ ) y de 2.3 ( $\pm 0.9$ )  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ , respectivamente. Los valores promedio correspondientes para la  $C_{máx}$  del estado estable fueron de 0.8 ( $\pm 0.4$ ), 1.4 ( $\pm 0.7$ ) y de 1.7 ( $\pm 0.9$ )  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , respectivamente.

- Distribución en niños.

El volumen de distribución promedio después de la administración intravenosa fue de 35.6 l/m<sup>2</sup>. El intervalo en la concentración de didanosina en líquido cefalorraquídeo colectado a intervalos de tiempo de 1.5

a 3.5 horas después de una dosis única oral o intravenosa, fue de 0.04 a 0.12 µg/ml. Estas concentraciones en el líquido cefalorraquídeo, corresponden del 12 al 85% de la concentración en una muestra plasmática simultánea.

- Eliminación en niños.

La vida media promedio de eliminación de la didanosina después de una administración oral, fue de 0.6 horas. La depuración promedio total del cuerpo seguida de una administración intravenosa, fue de 532 ml/min/m<sup>2</sup>. El intervalo promedio de depuración renal fue de 190 a 319 ml/min/m<sup>2</sup>, después de la primera dosis oral y de 231 a 265 ml/min/m<sup>2</sup> en el estado estable. El promedio de recuperación en la orina fue del 21% en el estado base. No hay evidencia de acumulación de didanosina después de la administración de dosis orales por un promedio de 26 días.

- Metabolismo.

El metabolismo de la didanosina no ha sido evaluado en el hombre. Cuando se administró en perros didanosina radiomarcada con <sup>14</sup>C, en forma de dosis única oral o intravenosa, se presentó un extenso metabolismo. El principal metabolito que se identificó en la orina fue la alantoina, que representa el 61% de la cantidad administrada radiomarcada, después de la administración oral. Tres metabolitos putativos probables fueron identificados en la orina: hipoxantina, xantina y ácido úrico. Un perfil metabólico similar fue obtenido empleando una preparación del hígado de rata. El destino metabólico de una parte de la dideoxiribosa, con la subsecuente liberación por hidrólisis enzimática o química del enlace glicosídico, no ha sido determinado. Basándose en la información de los estudios en animales, es probable que el metabolismo de la didanosina en el hombre se presente por la misma ruta responsable de la eliminación de las purinas endógenas.

La vida media *in vitro* del ddATP intracelular, el metabolito que se presume es el responsable de la actividad antiretroviral de la didanosina, es de 8 a 24 horas. La vida media *in vivo* del ddATP intracelular no se ha determinado. Existe información incompleta concerniente al efecto del daño de la función renal o hepática, sobre la farmacocinética de la didanosina.

Debido a que *in vitro*, el enlace de la didanosina con la proteína plasmática humana es menor al 5%, no es de esperarse que la interacción del medicamento involucre el desplazamiento en los sitios de unión.

### **Indicaciones y uso.**

La didanosina está indicada en el tratamiento de pacientes adultos y en pediatría quienes presentan una infección avanzada por el VIH y que han recibido con anticipación, terapia prolongada con zidovudina. Esta indicación se basa en los resultados de pruebas clínicas al azar y con control de doble ciego, comparando dos concentraciones de didanosina polvo con amortiguadores para solución oral con zidovudina, en pacientes con una cuenta media de células CD4 de 95 células/ $\mu$ l y quienes fueron tratados previamente con zidovudina con una duración media de 13.7 meses.

La didanosina también está indicada para el tratamiento de pacientes pediátricos, mayores a los 6 meses de edad, con infección avanzada por el VIH y quienes han mostrado intolerancia, recaída clínica o inmunológica durante la terapia con zidovudina. Esta indicación se basa principalmente, sobre los resultados de estudios no al azar, en los que un incremento en el conteo de células CD4 fue observado en muchos pacientes durante la terapia con didanosina.

La terapia inicial con zidovudina, ha mostrado que prolonga la sobre vivencia y disminuye la incidencia de infecciones oportunistas en pacientes con enfermedad avanzada por el VIH. Por otra parte, aun no hay información disponible para evaluar el efecto de la terapia inicial con didanosina, por lo que la zidovudina, será considerada como la terapia inicial para el tratamiento de la infección avanzada por el VIH, a menos que esté contraindicada.

### **Contraindicación.**

Las formulaciones con didanosina están contraindicadas en pacientes con hipersensibilidad significativa, previa y clínicamente demostrada, a cualquiera de los componentes de la formulación.

### **Advertencias.**

1. Pancreatitis. Ha sido fatal en algunos casos, siendo esta la principal toxicidad clínica que se asocia a la terapia con didanosina.
2. Neuropatía periférica. Se presenta en pacientes tratados con didanosina y la frecuencia parece estar relacionada con la dosis.
3. Daño hepático. Daño fatal hepático de etiología desconocida, lle- ga a ocurrir durante la terapia con didanosina.

4. Despigmentación de la retina. Pacientes pediátricos han presentado despigmentación de la retina, a dosis de didanosina superiores a los 300 mg/m<sup>2</sup>/día.

#### **Interacciones del medicamento.**

La coadministración de didanosina con medicamentos que se saben que producen neuropatía periférica o pancreatitis, puede incrementar el riesgo tóxico. Debiéndose administrar la didanosina con estos medicamentos bajo extrema precaución.

Estudios de interacción con medicamentos, han mostrado que no existen interacciones clínicas significativas de la didanosina con ketoconazol o con ranitidina. Medicamentos cuyas absorciones pueden ser afectados por la acidez del estómago, como ketoconazol y dapsona, serán administrados cuando menos 2 horas antes a la dosificación con didanosina.

La administración concomitante de ganciclovir, no afecta significativamente la farmacocinética de la didanosina. No hay evidencia de que la didanosina potencialice el efecto mielosupresivo del ganciclovir.

Productos que contienen magnesio y/o aluminio, como los antiácidos, las tabletas masticables/dispersables de didanosina con amortiguador o la didanosina polvo pediátrico para solución oral, no serán administrados bajo una prescripción que contenga cualquier tipo de tetraciclina.

Concentraciones en plasma de algunos antibióticos, como la quinolona, decrecen cuando se administran con antiácidos que contienen magnesio y/o aluminio. Por lo que antibióticos tipo quinolona, no serán administrados dentro de las 2 horas de haber ingerido tabletas masticables/dispersables de didanosina o polvo pediátrico para solución oral.

La administración concomitante de antiácidos que contienen aluminio o magnesio con didanosina tabletas masticables/dispersables o polvo pediátrico para solución oral, pueden potenciar los efectos adversos asociados a los componentes de los antiácidos.

#### **- Carcinogénesis y mutagenesis.**

Los resultados de estudios de genotoxicidad sugieren que la didanosina a dosis adecuadas, no es mutagénico biológica y farmacológicamente. *In vitro* y a dosis significativamente elevadas, los efectos genotóxicos de la didanosina son similares en magnitud, a los observados con los nucleósidos del ADN natural.

**- Embarazo, reproducción y fertilidad.**

Al respecto, no existen estudios adecuados y bien controlados en la mujer embarazada. Debido a que los estudios de reproducción en animales no siempre predicen la respuesta en el humano, este medicamento deberá ser empleado durante el embarazo únicamente si es clara la necesidad.

**- Madres que amamantan.**

No se sabe si la didanosina es excretada en la leche humana. Debido a que muchos medicamentos son excretados en la leche humana y porque la didanosina presenta potenciales y serias reacciones adversas en niños que son amamantados, las madres deberán ser instruidas para que suspendan el amamantamiento cuando ingieran didanosina.

**Reacciones adversas.**

En la tabla 7.8, se muestran las reacciones adversas más frecuentes ocasionadas por la didanosina.

**Sobredosificación.**

No se sabe de algún antídoto para la sobredosis o intoxicación por didanosina.

**Dosis y administración.**

En la tabla 7.9, se muestran las presentaciones, concentraciones y dosis correspondientes para la didanosina.

**Almacenamiento.**

Las tabletas masticables/dispersables de didanosina con amortiguador, deberán guardarse en sus frascos bien cerrados, a una temperatura ambiente entre 15°C a 30°C. Si se dispersan en agua, la dosis puede permanecer hasta 1 hora a temperatura ambiente.

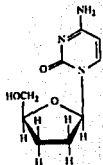
El polvo con amortiguador para solución oral de didanosina, dosis única, deberán mantenerse almacenados a una temperatura ambiente entre 15°C a 30°C. Después de disolverse en agua, la solución puede ser almacenada a temperatura ambiente hasta por 4 horas.

El polvo pediátrico para solución oral de didanosina, deberá mantenerse almacenado a una temperatura entre 15°C a 30°C.

La mezcla final de la preparación de didanosina, puede mantenerse

almacenada en refrigeración hasta 30 días, a una temperatura entre 2°C a 8°C. Después de los 30 días, eliminar cualquier porción que haya quedado sin emplear (39,40).

## ZALCITABINA



**Nombre químico:** 4-amino-1-beta-D-2',3'-didesoxiribofuranosil-2-(1H)-pirimidona o 2',3'-Didesoxicitidina.

**Otros nombres:** Didesoxicitidina, ddC, ddCyd.

**Tipo de compuesto:** Nucleósido sintético análogo de la pirimidina.

### Propiedades físicas.

Fórmula molecular:  $C_9H_{13}N_3O_3$ .

Peso molecular: 211.22

Fórmula condensada: 51.18% C, 6.20% H, 19.89% N, 22.72% O.

Descripción: Polvo cristalino de color blanco a casi blanco.

Solubilidad: Su solubilidad en agua a 25°C es de 76.4 mg/ml.

Punto de fusión: dependiendo de la forma de obtención de los cristales, de 215°C a 217°C (de metanol/benceno) o de 209°C a 210°C.

Rotación específica,  $[\alpha]_D^{25}$ , + 81°C (c = 0.635 en agua).

### Propiedades químicas.

El espectro de absorción ultravioleta presenta una absorbancia máxima a los 280 nm, en HCl 0.1 N ( $\epsilon$  17720) y una absorbancia máxima a los 270 nm, en NaOH 0.1 N ( $\epsilon$  8410).



La zalcitabina no es curativa para la infección por el VIH y los pacientes pueden continuar desarrollando enfermedades asociadas a este virus, incluyendo infecciones oportunistas.

No se ha demostrado que con la terapia, se reduzca el riesgo de transmisión a otras personas a través del contacto sexual o por contaminación de la sangre.

#### **Farmacología.**

##### **- Mecanismos de acción.**

La zalcitabina es un nucleósido sintético análogo del nucleósido natural 2'-desoxicitidina en el cual, el grupo 3'-hidroxilo es reemplazado por hidrógeno. Dentro de las células, la zalcitabina es convertida mediante enzimas celulares, al metabolito activo, didesoxicitidina 5'-trifosfato (ddCTP). El ddCTP, sirve como un sustrato alternativo de la desoxicitidina trifosfato (dCTP), para la transcriptasa inversa del VIH; inhibiendo *in vitro*, la replicación del VIH-1 por inhibición de la síntesis del ADN viral. Esta inhibición, ha sido demostrada *in vitro* en cultivos de células primarias y en líneas de células establecidas. En la biosíntesis del ADN, la extensión de su cadena se lleva a cabo a través de la formación de un puente fosfodiéster entre el grupo 3'-hidroxilo del extremo terminal de una cadena en formación y el grupo 5'-fosfato del desoxinucleótido entrante. Debido a que el ddCTP no tiene el grupo 3'-hidroxilo requerido para la elongación de la cadena, su incorporación dentro de la cadena en formación de ADN, conduce a la terminación prematura de la misma. El ddCTP sirve como un inhibidor competitivo del sustrato natural, dCTP, por el sitio activo de la transcriptasa inversa viral y de esta forma, inhibe la síntesis del ADN viral. En la figura 7.5, se muestran las rutas de la fosforilación anabólica de la zalcitabina.

El metabolito activo ddCTP, también presenta una elevada afinidad por la gamma ADN polimerasa celular mitocondrial y ha sido reportado que se incorpora dentro del ADN de las células en cultivo. Sin embargo, no ha sido demostrada la terminación de la cadena del ADN con las polimerasas ADN celulares.

La vida media del ddCTP en líneas celulares establecidas y en células mononucleares en cultivo de sangre periférica humana, se ha determinado en un rango de 2.6 a 10 horas.

- Microbiología.

La actividad de la zalcitabina contra el VIH, fue determinada en una amplia variedad de líneas de células-T humanas infectadas con diferentes cepas de VIH. Su actividad *in vitro* cambió ampliamente en los cultivos celulares, dependiendo del tiempo entre la infección por el virus y el tratamiento con zalcitabina, de la proporción del número de partículas virales infecciosas y el número de células, del tipo de ensayo y del tipo de célula empleada. Cuando líneas de células establecidas fueron infectadas con un gran exceso de virus por célula, y se adicionó el medicamento de manera inmediata después de la infección, la concentración de zalcitabina requerida para inhibir la replicación del VIH-1 al 50% (DI<sub>50</sub>) estuvo de manera general en un intervalo de 30 nM a 500 nM (1 nM = 0.21 ng/ml). En estas líneas celulares, más del 95% de la inhibición de la replicación viral se logró con cantidades de 100 nM a 1,000 nM de zalcitabina. En líneas celulares en cultivo, la zalcitabina bloqueó los efectos citopáticos inducidos por el virus, a una concentración de 30 nM a 300 nM. En ensayos en que se midió la inhibición del antígeno viral p24, la DI<sub>50</sub> de la zalcitabina tuvo un rango de 1 nM a 500 nM y la concentración de inhibición al 90% (DI<sub>90</sub>), estuvo en el rango de 500 nM a 1,000 nM. En cultivos de células mononucleares de sangre periférica, infectados con el VIH-1 (cepa LAV), a una relación baja de virus:células y realizado el ensayo para determinar la transcriptasa inversa del VIH, los valores de DI<sub>50</sub> y de DI<sub>90</sub> para la zalcitabina fueron de 11 nM y de 100 nM, respectivamente. En cultivos de monocitos/macrófagos, infectados con el VIH (cepa Ba-L) y tratados con zalcitabina, el valor de DI<sub>90</sub> fue menor de 10 nM cuando se ensayaron para el antígeno viral p24. Sin embargo, la replicación viral en cultivos de monocitos/macrófagos infectados con un aislado linfotrópico de VIH (cepa LAV-1), no fue inhibido con 100,000 nM. En estudios comparativos *in vitro* de la actividad antiviral de la zalcitabina en contra del VIH-1 y del VIH-2, no revelaron diferencias significativas en la susceptibilidad entre los dos virus cuando la actividad fue determinada midiendo el efecto citopático viral. No ha sido establecida la relación de la inhibición *in vitro* del VIH por la zalcitabina, con la inhibición de la replicación del VIH en personas infectadas o con la respuesta clínica de la terapia.

Los resultados de los estudios citotóxicos en varias líneas celulares, demostraron que la concentración necesaria del medicamento para inhibir el crecimiento celular al 50% (CE<sub>50</sub>) estuvo en el rango de 5,000 nM a más de 100,000 nM. Estudios combinados *in vitro*, han demostrado que la zalcitabina y la zidovudina, tienen un efecto antiviral aditivo o sinérgico, dependiendo de la línea celular empleada, sin incrementar la toxicidad que se observa con el medicamento solo.

- Farmacocinética.

La farmacocinética de la zalcitabina ha sido evaluada en estudios con pacientes infectados por el VIH, seguidas por dosis orales de 0.01 mg/kg, 0.03 mg/kg, de 1.5 mg/kg y de la administración de una dosis intravenosa de 1.5 mg como infusión en una hora.

• Absorción y biodisponibilidad en adultos.

Después de la administración oral en pacientes infectados por el VIH, la media absoluta de la biodisponibilidad de la zalcitabina fue mayor del 80%. La proporción de la absorción de una dosis oral de 1.5 mg de zalcitabina, se redujo cuando se administró con alimentos. El valor decreció en un 39% de los valores promedio de las concentraciones máximas en plasma ( $C_{máx.}$ ), esto es, de 25.2 ng/ml a 15.5 ng/ml; presentando un incremento del doble de tiempo para asegurar una concentración máxima en plasma, de 0.8 horas en promedio en condiciones de ayuno a 1.6 horas cuando el medicamento se administró con alimentos. El límite de la absorción (como se refleja en el ABC) decayó en un 14%, de 72 ng·h/ml a 62 ng·h/ml.

• Distribución en adultos.

El volumen de distribución en estado estable después de la administración intravenosa de una dosis de 1.5 mg de zalcitabina, fue en promedio de 0.534 l/kg. La concentración de zalcitabina en el líquido cefalorraquídeo después de 2 a 3.5 horas, seguidas de infusiones intravenosas de 0.06 mg/kg y de 0.09 mg/kg, mostraron concentraciones cuantificables de zalcitabina. La proporción en promedio de la concentración en el líquido cefalorraquídeo:plasma, fue del 20%, demostrando una penetración del medicamento a través de la barrera hematocefálica.

• Metabolismo y eliminación en adultos.

La zalcitabina es fosforilada intracelularmente a zalcitabina trifosfato, el sustrato activo para la transcriptasa inversa del VIH. Después de la administración de dosis terapéuticas en humanos, las concentraciones de zalcitabina trifosfato son bajas para su cuantificación.

El metabolismo de la zalcitabina en humanos no ha sido evaluado por completo. Al parecer, la zalcitabina no muestra que se metaboliza en forma significativa en el hígado. La excreción renal parece ser la ruta principal de eliminación y se cuantifica alrededor del 70% después de la administración de una dosis oral radiomarcada, dentro de las 24 horas. La vida media promedio de eliminación es de 2 horas. La depuración corporal total seguida de una dosis intravenosa es en promedio de 285

ml/min. Menos del 10% de una dosis radiomarcada de zalcitabina aparece en las heces.

En pacientes con función renal normal, la farmacocinética de la zalcitabina no se alteró durante la ingestión de dosis múltiples de tres veces al día. La acumulación del medicamento en el plasma durante el tratamiento no fue significativa. La unión del medicamento con las proteínas del plasma fue menor del 40, lo que indica que son poco probables las interacciones del medicamento en el desplazamiento del sitio de enlace.

En pacientes con daño de la función renal, puede esperarse una eliminación prolongada de zalcitabina.

• Farmacocinética en niños.

En niños infectados por el VIH, se han empleado dosis de 0.03 y de 0.04 mg/kg de zalcitabina administrada oralmente cada seis horas. La biodisponibilidad media de la zalcitabina fue del 54% y la depuración sistémica media aparente fue de 150 ml/min/m<sup>2</sup>.

**Indicaciones y uso.**

• Terapia combinada con zidovudina en infección avanzada por el VIH.

La zalcitabina en combinación con zidovudina, está indicada para el tratamiento de pacientes adultos con infección avanzada por el VIH (cuenta de células CD4  $\leq$  300 células/ml), quienes presentan una significativa deterioración clínica o inmunológica. Debido a que la zidovudina ha demostrado prolongar la sobrevivencia y disminuido la incidencia de infecciones oportunistas en pacientes con enfermedad avanzada por el VIH, la monoterapia con zidovudina deberá ser considerada como la terapia inicial para pacientes adultos infectados y que presentan evidencia de daño inmunitario (cuenta de células CD4  $\leq$  500 células/ml).

**Contraindicaciones.**

La zalcitabina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad clínicamente significativa a la zalcitabina o a cualquiera de los excipientes contenidos en las tabletas.

## **Advertencias.**

1. **Neuropatía periférica.** Se presenta en pacientes tratados con zalcitabina, siendo la principal toxicidad clínica de la zalcitabina. La información es limitada sobre la incidencia de neuropatía periférica, por el uso combinado de zalcitabina con zidovudina.
2. **Pancreatitis.** Ha sido observada y documentada con la administración de zalcitabina sola o en combinación con zidovudina.
3. **Úlceras esofágicas.**
4. **Daño cardíaco por cardiopatía congestiva.**
5. **Reacción anafiláctica.**

## **Precauciones.**

### **• General.**

Es limitada la información concerniente a la seguridad de la terapia combinada de zalcitabina con zidovudina. El perfil de seguridad de la zalcitabina ha sido principalmente establecido en pruebas de monoterapia. El perfil de seguridad en niños menores de 13 años de edad y en individuos asintomáticos infectados por el VIH, tampoco ha sido evaluado.

Pacientes que han recibido zalcitabina o cualquier otra terapia anti-retroviral, pueden continuar desarrollando infecciones oportunistas y otras complicaciones por la infección del VIH.

1. **Daño renal.** Pacientes con daño renal pueden presentar un mayor riesgo de toxicidad por la zalcitabina debido a que disminuye la depuración del medicamento.
2. **Daño hepático.** El empleo de zalcitabina puede ser asociado con una exacerbación de la disfunción hepática, especialmente en individuos con enfermedades preexistentes del hígado o con un historial de abuso de bebidas alcohólicas.

### **• Interacciones del medicamento.**

El empleo concomitante de zalcitabina con medicamentos que potencialmente producen neuropatía periférica, debe ser evitado lo más posible. Los medicamentos que han sido asociados con neuropatía periférica son

cloranfenicol, cisplatín, dapsona, disulfiram, etionamida, glutetímida, oro, hidralazina, yodoquinol, isoniazida, metronidazol, nitrofurantoina, fenitoína, ribavirina y vincristina.

No es recomendable el empleo concomitante de zalcitabina con didanosina.

Medicamentos como anfotericina, foscarnet y aminoglicósidos pueden incrementar el riesgo de neuropatía periférica u otras toxicidades asociadas con la zalcitabina, por interferir con la depuración renal de la zalcitabina, ya que elevan la exposición sistémica.

• **Carcinogénesis y mutagénesis.**

Aun no se realizan estudios de carcinogénesis en animales.

Linfocitos humanos de sangre periférica fueron expuestos a la zalcitabina, a concentraciones de 1.5 µg/ml y mayores, con y sin activación metabólica, y se presentó aberración cromosomal de acuerdo a los incrementos relacionados con la dosis.

• **Embarazo, reproducción y fertilidad.**

Estudios de fertilidad y reproducción fueron evaluados en ratas y las concentraciones en el plasma fueron hasta 2,142 veces mayores que aquellas asignadas con la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH) y basadas sobre la mediciones del ABC. No hubo efectos adversos sobre la concepción o en la reproducción en general. La dosis más elevada se asoció con embrioletalidad y con evidencia de teratogenicidad. La siguiente dosis, de menor concentración estudiada (concentración en plasma equivalente a 485 veces la DMRH), se asoció con una menor frecuencia en la embriotoxicidad, pero no con la teratogenicidad.

No existen estudios adecuados y bien controlados de la zalcitabina en mujeres embarazadas. La zalcitabina debe ser empleada durante el embarazo, únicamente si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial sobre el feto. Las mujeres fértiles no deberán recibir zalcitabina a menos que hayan tenido una anticoncepción efectiva durante la terapia.

• **Madres que amamantan.**

No se sabe si la zalcitabina es excretada en la leche humana. Debido a que muchos medicamentos son excretados en la leche humana y a que la zalcitabina presenta potenciales y serias reacciones adversas en niños que son amamantados, las madres deberán ser instruidas para que suspendan el amamantamiento o descontinúen el medicamento, tomando en cuenta la importancia del medicamento para la madre. Una práctica usualmente recomendada es que las madres infectadas con el VIH, no amamanten a sus niños sin importar el empleo de los agentes antiretrovirales.

**· Uso pediátrico.**

En niños menores de 13 años de edad infectados con el VIH, no ha sido establecida la seguridad y efectividad de la zalcitabina en combinación con zidovudina o en monoterapia.

**Reacciones adversas.**

En la tabla 7.8, se muestran las reacciones adversas más frecuentes ocasionadas por la zalcitabina.

**Sobredosificación.**

Hay poca experiencia con la sobredosis aguda de la zalcitabina y sus secuelas son desconocidas. No se sabe de algún antídoto para la sobredosis o intoxicación por zalcitabina. No es sabido si la zalcitabina es dializable por diálisis peritoneal o por hemodiálisis.

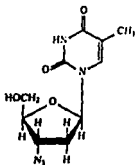
**Dosis y administración.**

En la tabla 7.9, se muestran las presentaciones, concentraciones y dosis correspondientes para la zalcitabina.

**Almacenamiento.**

Las tabletas deberán guardarse en sus frascos herméticamente cerrados y a temperatura ambiente, entre 15°C a 30°C (39,40).

## ZIDOVUDINA



**Nombre químico:** 3'-Azido-3'-desoxitimidina.

**Otros nombres:** Azido-timidina, AZT, BW A509U.

**Tipo de compuesto:** Nucleósido sintético análogo de la pirimidina.

**Propiedades físicas.**

Fórmula molecular:  $C_{10}H_{13}N_5O_4$ .

Peso molecular: 267.24

Fórmula condensada: 44.94% C, 4.90% H, 26.21% N, 23.95% O.

Descripción: Sólido cristalino de color blanco a beige, sin olor.

Punto de fusión: dependiendo de la forma de obtención de los cristales, de 106°C a 112°C (del éter de petróleo) y de 120°C a 122°C (del agua).

Rotación específica,  $[\alpha]_D^{25}$ : +99° (c = 0.5 en agua).

**Propiedades químicas.**

El espectro de absorción ultravioleta presenta una absorbancia máxima en agua a los 266.5 nm ( $\epsilon$ : 11650).



La zidovudina no es curativa para la infección por el VIH y los pacientes pueden continuar desarrollando enfermedades asociadas al VIH, incluyendo infecciones oportunistas.

No se ha demostrado que con la terapia, se reduzca el riesgo de transmisión a otras personas a través del contacto sexual o por contaminación de la sangre.

#### Farmacología.

##### - Mecanismos de acción.

La zidovudina *in vitro*, es un inhibidor de la replicación de algunos retrovirus, incluyendo el VIH. Este medicamento es un análogo de la timidina en el cual el grupo 3'-hidroxilo (-OH) es reemplazado por un grupo azido (-N<sub>3</sub>). La timidina quinasa celular, convierte la zidovudina en zidovudina monofosfato. El monofosfato es posteriormente convertido al difosfato por la timidilato quinasa celular y al derivado trifosfato por otras enzimas celulares. En la figura 7.3, se muestran las rutas de la fosforilación anabólica de la zidovudina.

La zidovudina trifosfato interfiere con el ARN viral dependiente de la polimerasa ADN (transcriptasa inversa), inhibiendo así la replicación viral. La zidovudina trifosfato también inhibe a la polimerasa  $\alpha$ -ADN celular, pero a concentraciones 100 veces más altas que aquellas requeridas para inhibir a la transcriptasa inversa. *In vitro*, la zidovudina trifosfato también ha mostrado que se incorpora dentro de las cadenas de ADN en formación mediante la transcriptasa inversa viral. Cuando la incorporación por la enzima viral se lleva a cabo, se concluye la elongación de la cadena del ADN. Los estudios en cultivos de células, sugieren que puede ocurrir la incorporación de la zidovudina por la polimerasa  $\alpha$ -ADN celular, pero únicamente en una extensión muy pequeña y no en todos los sistemas de prueba. La terminación de la cadena no se ha demostrado con la polimerasa  $\alpha$ -ADN celular.

##### - Microbiología.

No se ha establecido la relación *in vitro*, entre la susceptibilidad del VIH a la zidovudina y la inhibición de la replicación del VIH en el hombre o de su respuesta clínica a la terapia. *In vitro*, los resultados de susceptibilidad varían ampliamente, dependiendo del tiempo entre la infección por el virus y el tratamiento de los cultivos celulares con zidovudina, del ensayo empleado en particular, del tipo de células empleadas y de la realización de la prueba en el laboratorio. Además, los métodos usualmente empleados para establecer las respuestas virológicas en pruebas clínicas, pueden ser relativamente insensibles en

detectar los cambios en las cantidades del VIH durante la replicación activa o en la reactivación de estos virus.

La zidovudina, *in vitro*, bloquea el 90% de la replicación detectable del VIH a concentraciones menores de 0.13 µg/ml (DI<sub>90</sub>) cuando se adicionan en pequeñas cantidades, después de la infección en el laboratorio de células susceptibles. Este nivel del efecto antiviral se observó en mediciones experimentales de la actividad de la transcriptasa inversa en células H9, en linfocitos de la sangre periférica estimulados con PHA y con linfocitos no estimulados de la sangre periférica. La concentración del medicamento requerida para producir una disminución del 50% de la transcriptasa inversa sobrenadante, fue de 0.013 µg/ml (DI<sub>50</sub>) tanto en células H9 como en linfocitos sanguíneos periféricos. La zidovudina a concentraciones de 0.13 µg/ml, también da una protección mayor del 90% de una cepa de VIH en la que se indujeron efectos citopáticos en dos líneas de células T4 tetanus específicas. En estas células y a la misma concentración, no se detectó la expresión de la proteína p24 del gen gag. Para la inhibición parcial de la actividad viral en células con infección crónica por el VIH (presumiblemente con el ADN integrado del VIH), se requirieron concentraciones de zidovudina (de 8.8 µg/ml a 13.3 µg/ml), las cuales son aproximadamente 100 veces tan elevadas como aquellas necesarias para bloquear la replicación del VIH en las células con infección aguda. Cultivos de VIH aislados en individuos con SIDA y sin tratamiento, tuvieron valores de susceptibilidad (DI<sub>50</sub>) entre 0.003 a 0.013 µg/ml y valores de susceptibilidad (DI<sub>95</sub>) entre 0.03 a 0.3 µg/ml.

La citotoxicidad de la zidovudina para varias líneas de células fue determinada empleando un ensayo de crecimiento celular. Los valores de DI<sub>50</sub> para varias líneas celulares humanas, mostraron poca inhibición en el crecimiento por la zidovudina, excepto a concentraciones mayores de 50 µg/ml. Sin embargo, una línea celular de linfocitos-T humanos, fue susceptible al efecto citotóxico de la zidovudina con una DI<sub>50</sub> de 5 µg/ml. Además, en un ensayo de unidades formadoras de colonia diseñado para evaluar la toxicidad de la zidovudina en la médula ósea humana, se estimó un valor para la DI<sub>50</sub> de menos de 1.25 µg/ml.

El metabolito principal de la zidovudina, el 3'-azido-3'-desoxi-5'-O-β-D-glucopirranuronosiltimidina, GAZT, no inhibe la replicación del VIH *in vitro*. El GAZT no antagoniza el efecto antiviral de la zidovudina *in vitro*, ni compete con la zidovudina trifosfato como un inhibidor de la transcriptasa inversa.

- Farmacocinética.

En adultos.

La farmacocinética de la zidovudina ha sido evaluada en pacientes adultos quienes recibieron infusiones intravenosas de zidovudina durante una hora, en intervalos de concentraciones de 1 a 2.5 mg/kg cada 8 horas y de 2.5 a 7.5 mg/kg cada 4 horas (de 3 a 45 mg/kg/día) durante 14 a 28 días, seguidas por dosis orales a intervalos de 2 a 5 mg/kg cada 8 horas y de 5 a 10 mg/kg cada 4 horas (de 6 a 60 mg/kg/día) para 32 días suplementarios. Después de la dosis oral, la zidovudina fue rápidamente absorbida del tracto gastrointestinal, presentando una concentración máxima en el suero dentro de las 0.5 a 1.5 horas. La cinética de la dosis independiente fue observada sobre el intervalo de 2 mg/kg cada 8 horas y de 10 mg/kg cada 4 horas. La vida media promedio de la zidovudina después de una dosis oral, fue aproximadamente de 1 hora, con un intervalo de 0.78 a 1.93 horas.

La zidovudina rápidamente se metaboliza al compuesto 3'-azido-3'-desoxi-5'-O-β-D-glucopirranuronosiltimidina, GAZT, el que presenta una vida media de eliminación aparente de 1 hora. Seguido de la administración oral, la recuperación en orina de zidovudina y GAZT, fueron del 14% y del 74% de la dosis, respectivamente. Y el promedio de recuperación total en orina fue del 90%, lo que indica un grado elevado de absorción. Sin embargo, como resultado de un primer paso del metabolismo, la biodisponibilidad promedio en cápsulas de zidovudina es del 65%.

La información farmacocinética acerca de la administración de una dosis intravenosa, indica una cinética independiente de la dosis en un intervalo de 1 a 5 mg/kg, con una vida media promedio de la zidovudina de 1.1 horas. La depuración corporal promedio fue de 1,900 ml/min/70 kg y el volumen de distribución aparente fue de 1.6 l/kg. La depuración renal fue de 400 ml/min/70 kg, lo que indica filtración glomerular y secreción tubular activa a través de los riñones. El enlace de la zidovudina con la proteína del plasma está entre el 34% al 38%, por lo que no es de esperarse desplazamientos en el sitio de enlace.

La proporción media de la cantidad de zidovudina en el líquido cefalorraquídeo:concentración plasmática, después de 1.8 horas y seguida de una dosis oral de 2 mg/kg fue de 0.15. Las proporciones medidas a las 2 y a las 4 horas seguida de una dosis intravenosa de 2.5 mg/kg y de 5.0 mg/kg fue de 0.20 y 0.64, respectivamente.

La farmacocinética de la zidovudina también ha sido evaluada en pacientes con daño en la función renal seguida de una dosis oral única de 200 mg. La vida media de la zidovudina fue de 1.4 horas, comparada con una 1.0 hora en sujetos con función renal normal; el área bajo la curva fue de aproximadamente dos veces a las del control. Sin embargo, en pa-

cientes con daño renal, la vida media del GAZT fue de 8.0 horas contra 0.9 horas de la del control y el área bajo la curva fue 17 veces mayor que en la de los sujetos control. La hemodiálisis parece tener un efecto negativo sobre la eliminación de la zidovudina, mientras que en la eliminación del GAZT se aprecian mejores resultados.

En niños.

La farmacocinética y la biodisponibilidad de la zidovudina ha sido evaluada en niños infectados con el VIH, en edades de 6 meses a 12 años de edad. Los estudios se han realizado con dosis intravenosas administradas sobre un intervalo de 80 a 160 mg/m<sup>2</sup> cada 6 horas, y seguidas de dosis orales de la solución intravenosa administrada sobre un intervalo de 90 a 240 mg/m<sup>2</sup> cada 6 horas. Después de discontinuar la infusión intravenosa, las concentraciones de zidovudina en plasma decaen biexponencialmente, conforme a dos perfiles farmacocinéticos. Se observaron proporcionalmente, incrementos en el ABC y en las concentraciones de zidovudina con el incremento de la dosis, lo que indica una cinética independiente de la dosis sobre los intervalos de dosis estudiados. La vida media terminal promedio y la depuración total del cuerpo a través de todos los niveles de dosis administrados fue de 1.5 horas y de 30.9 ml/min/kg, respectivamente. Estos valores comparados con la vida media promedio y con la depuración total del cuerpo en adultos fue de 1.1 horas y de 27.1 ml/min/kg.

La biodisponibilidad media oral del 65% fue independiente de la dosis. Este valor es semejante al de la biodisponibilidad en adultos. Las dosis de 180 mg/m<sup>2</sup> cuatro veces diarias en pacientes pediátricos producen exposición sistémica semejante (a 24 horas del ABC fue de 10.7 h µg/ml con una dosis de 200 mg, seis veces al día en pacientes adultos (10.9 h µg/ml).

Posterior a la administración del medicamento en forma intravenosa intermitente y en forma oral, fueron determinadas concentraciones de zidovudina en el líquido cefalorraquídeo. La concentración media de zidovudina en la proporción líquido cefalorraquídeo:plasma, seguidas de dosis intravenosas intermitentes y orales, fue de 0.68 a 0.85. Durante la infusión intravenosa continua, la proporción en el estado base del líquido cefalorraquídeo:plasma fue de 0.26.

Como en los pacientes adultos, la ruta principal de eliminación en niños fue vía el metabolismo de la 5-glucuronilazidotimidina (GAZT). Después de la dosis intravenosa, alrededor del 29% de la dosis fue excretada en la orina sin cambios y el 45% como GAZT. De manera completa, la farmacocinética de la zidovudina en pacientes pediátricos mayores de 3 meses de edad, es similar que la que se presenta para la zidovudina en pacientes adultos.

**Cápsulas.** Las concentraciones de zidovudina en suero, en el estado base, seguidas de una administración crónica oral de 250 mg cada 4 horas (de 3.0 a 5.4 mg/kg), fueron determinadas en pacientes adultos (intervalo de peso corporal de 46.0 a 83.6 kg). La predosis promedio en el estado base y las concentraciones postdosis de zidovudina a 1.5 horas, fueron de 0.16 µg/ml y de 0.62 µg/ml, respectivamente.

**Jarabe.** En estudios de biodisponibilidad de dosis múltiples en pacientes adultos infectados con el VIH y que recibieron dosis de 100 o 200 mg cada cuatro horas, el jarabe de zidovudina demostró tener una bioequivalencia similar a las cápsulas con respecto a las concentraciones en plasma del área bajo la curva, ABC. La proporción en la absorción del jarabe fue mayor que la mostrada por las cápsulas como lo indica varias veces el promedio de la concentración máxima de 0.5 a 0.8 horas, respectivamente. Valores promedio para la concentración máxima del estado base (dosis normalizadas a 200 mg) fueron de 1.5 y de 1.2 µg/ml para el jarabe y para las cápsulas, respectivamente.

#### **Indicaciones y uso.**

La zidovudina está indicada en el manejo de pacientes adultos con infección por el VIH quienes han presentado evidente daño inmunológico (con cuenta celular de CD4 menor de 500/ml), y antes de que se dé inicio a la terapia. La zidovudina también está indicada para niños mayores de 3 años de edad, infectados por el VIH quienes presentan síntomas relacionados al VIH o quienes están asintomáticos pero que presentan valores clínicos anormales que indican inmunosupresión significativa relacionada al VIH.

En la terapia con zidovudina se observaron beneficios, pero las infecciones oportunistas se siguieron presentando, con la posterior muerte de los pacientes. La sobrevida de los pacientes adultos tratados fue del 96.5% a los seis meses de edad, del 84.7% al año, del 68.3% a los 18 meses y del 41.2% a los dos años de edad. Para pacientes con SIDA, la sobrevida fue de uno a dos años, con el 79% y el 31% respectivamente, calculado desde que se inició la terapia (desde el primer diagnóstico de PCP fue del 87% y del 43%, respectivamente). La probabilidad de sobrevida en pacientes pediátricos, a los 12 meses fue del 0.87.

La infusión intravenosa de zidovudina está indicada en el manejo de ciertos pacientes adultos con infección sintomática por el VIH (SIDA y ARC) quienes presentan un historial citológico confirmado de neumonía por *Pneumocystis carinii* o por una cuenta absoluta de linfocitos CD4 (T4 cooperador/inductor) de menos de 200/ml en la sangre periférica y antes de que se dé inicio a la terapia.

### **Contraindicaciones.**

Las formulaciones con zidovudina están contraindicadas en pacientes con hipersensibilidad significativa (reacciones alérgicas), previa y clínicamente demostrada, a cualquiera de los componentes de la formulación.

### **Advertencias.**

La zidovudina ha sido estudiada en pruebas controladas en pacientes infectados por el VIH asintomáticos y sintomáticos, pero por limitados periodos de tiempo. Además, la seguridad completa y el perfil de eficacia de la zidovudina no ha sido definida en particular, por uso prolongado y especialmente en individuos infectados por el VIH quienes presentan la enfermedad menos avanzada.

No existe suficiente experiencia clínica para recomendar un tratamiento en niños menores de 3 años de edad. Preliminarmente, la evidencia indica que la depuración de la zidovudina puede ser reducida en niños menores de un mes de edad.

Una prueba positiva de anticuerpos para el VIH en niños menores de 15 meses de edad, puede representar anticuerpos maternos adquiridos de manera pasiva, que es contraria a una respuesta activa de anticuerpos en un niño infectado. Así, la presencia de anticuerpos en niños menores de 15 meses de edad, deberá interpretarse con cuidado, especialmente en los niños asintomáticos. Pruebas confirmatorias como el antígeno sérico p24 o el cultivo viral, deberá ser realizado en estos casos.

### **Precauciones.**

#### **• General.**

Principalmente, la zidovudina es eliminada del cuerpo por excreción renal previamente metabolizada en el hígado (glucuronidación). Los pacientes con daño renal pueden presentar mayor riesgo de toxicidad por zidovudina.

#### **• Interacciones del medicamento.**

La interacción de otros medicamentos con la zidovudina no ha sido estudiada de manera sistemática. La coadministración de zidovudina con medicamentos que son nefrotóxicos, citotóxicos o los que interfieren con el número o la función RBC/WBC (por ejemplo, dapsona, pentamidina, amfotericina B, flucitosina, vincristina, vinblastina, adriamicina o inter-

ferón) pueden incrementar el riesgo de toxicidad. La información limitada sugiere que la probenecida puede inhibir la glucuronidación y/o reducir la excreción renal de la zidovudina. Además, otros medicamentos (como acetaminofén, aspirina o indometacina) pueden inhibir competitivamente la glucuronidación. En algunos pacientes que han recibido zidovudina se han reportado niveles altos y bajos de fenitoína.

Algunos nucleósidos análogos experimentales, los cuales están siendo evaluados en pacientes infectados por el VIH pueden afectar en número o en función la relación RBC/WBC y pueden incrementar el efecto potencialmente tóxico hematológico de la zidovudina. Algunos nucleósidos análogos experimentales que afectan la replicación del ADN, antagonizan *in vitro*, con la actividad antiviral de la zidovudina contra el VIH, por lo que deberá evitarse el uso concomitante con tales medicamentos.

Algunos medicamentos tales como el trimetoprima/sulfametoxazol, pirimetamina y aciclovir, pueden llegar a ser necesarios para el manejo o la prevención de enfermedades oportunistas. En pruebas controladas en pacientes con enfermedad avanzada por el VIH, no se detectaron incrementos de toxicidad con exposición limitada a estos medicamentos. Sin embargo, existen reportes de neurotoxicidad (letargia profunda) asociada con el uso concomitante de la zidovudina con el aciclovir.

- Carcinogénesis y mutagénesis.

No se conoce aún la manera de extrapolar al hombre los resultados de los estudios de carcinogenicidad en roedores. A las dosis en que se producen tumores en ratones y ratas, la exposición estimada del medicamento (como medida del ABC) fue aproximadamente de 3 veces mayor en ratones y de 24 veces en ratas, que la dosis terapéutica estimada y recomendada de exposición humana de 100 mg cada 4 horas.

No se encontró evidencia de mutagenicidad (con o sin activación metabólica), ni tampoco se observó en el ensayo de la *Salmonella ames*.

No se han encontrado efectos sobre la fertilidad en ratas machos y hembras, a las que se les administró oralmente zidovudina a dosis superiores de los 450 mg/kg/día.

- Embarazo, reproducción y fertilidad.

No se conoce si la zidovudina puede ocasionar daños al feto cuando se administra en mujeres embarazadas, o si pueden afectar la capacidad reproductiva. La zidovudina deberá ser administrada a mujeres embarazadas únicamente si se justifica su empleo.

- Madres que amamantan.

No se sabe si la zidovudina es excretada en la leche humana. Debido a que muchos medicamentos son excretados en la leche humana y porque la zidovudina presenta potenciales y serias reacciones adversas en niños que son amamantados, las madres deberán ser instruidas para que discontinúen el amamantamiento cuando ingieran zidovudina.

- Uso pediátrico.

La efectividad de la zidovudina en pacientes menores de 12 años de edad, no se ha confirmado. Administrada oralmente a dosis de 120 a 180 mg/m<sup>2</sup> cada seis horas (480 a 720 mg/m<sup>2</sup> por día), parece dar el perfil de efecto colateral semejante al de los adultos. Además, la farmacocinética en niños de 6 meses a 12 años de edad, es similar a la observada en pacientes adultos.

#### Reacciones adversas.

En la tabla 7.8, se muestran las reacciones adversas más frecuentes ocasionadas por la zidovudina.

#### Sobredosificación.

Han sido reportados casos de sobredosis aguda con zidovudina, tanto en niños como en adultos con dosis superiores a los 50 gramos. Ningún caso fue mortal. Lo que se presentó de manera consistente en estos casos de sobredosis fueron náusea y vómito espontáneo o inducido. Los cambios hematológicos fueron transitorios y no severos. Todos los pacientes se recobraron sin presentar secuelas. La hemodiálisis parece tener un efecto negativo sobre la eliminación de la zidovudina, mientras que mejora la eliminación de su metabolito principal la GAZT.

#### Dosis y administración.

En la tabla 7.9, se muestran las presentaciones, concentraciones y dosis correspondientes para la zidovudina.

#### Almacenamiento.

Las cápsulas de zidovudina deberán guardarse en su frasco bien cerrado, a temperatura ambiente, entre 15°C a 25°C y protegidas de la luz y de la humedad.



El jarabe de zidovudina deberá guardarse en su frasco bien cerrado, a temperatura ambiente, entre 15°C a 25°C y protegido de la luz.

Los viales de la infusión intravenosa de zidovudina deberán guardarse a temperatura ambiente, entre 15°C a 25°C y protegidos de la luz.

La infusión intravenosa de zidovudina deberá diluirse antes de su administración. La dosis calculada deberá ser extraída del vial de 20 ml y adicionarlo a una solución de dextrosa al 5%, asegurando que la concentración no exceda de los 4 mg/ml. No se recomienda preparar una mezcla con fluidos biológicos o coloidales (por ejemplo, derivados de la sangre, soluciones de proteínas, etc).

Después de la dilución, la solución es física y químicamente estable por 24 horas a temperatura ambiente y por 48 horas si se refrigera entre 2°C a 8°C. (39,40)

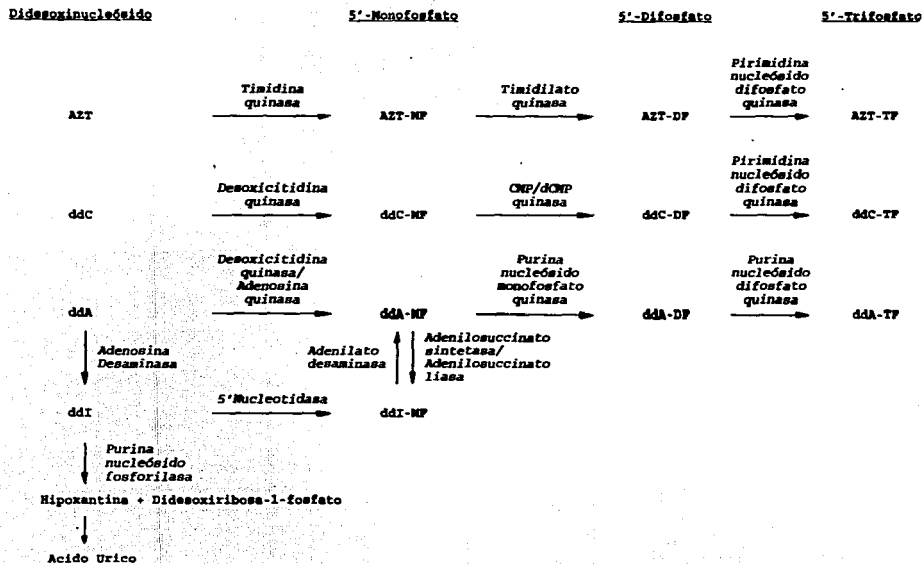


Figura 7.5 Rutas metabólicas para la fosforilación anabólica de didesoxinucleótidos (41).

Tabla 7.8 Reacciones adversas mas frecuentes ocasionadas por los nucleósidos sintéticos análogos (39).

Reacción Adversa	Didanosina	Zalcitabina	Zidovudina
<b>Pancreatitis</b>	X		
<b>Neuropatía periférica</b>	X	X	
<b>Daño hepático</b>	X	X	
<b>Despigmentación de la retina</b>	X		
<b>El cuerpo como un todo</b>			
<b>Reacción alérgica</b>	X		X
<b>Dolor de pecho</b>	X	X	X
<b>Malestar</b>	X		X
<b>Sarcoma</b>	X		X
<b>Cardiovascular</b>			
<b>Hemorragia</b>	X		
<b>Hipotensión</b>	X		
<b>Digestivo</b>			
<b>Anorexia</b>	X		X
<b>Boca seca</b>	X		
<b>Constipación</b>	X	X	
<b>Moniliasis oral</b>	X		
<b>Metabólico/Nutricional</b>			
<b>Deshidratación</b>	X		X
<b>Musculoesquelético</b>			
<b>Miopatía</b>	X		X
<b>Nervioso</b>			
<b>Convulsión</b>	X		X
<b>Pensamientos anormales</b>	X		X
<b>Amnesia</b>	X		
<b>Ansiedad/Nerviosismo/Temblores</b>	X	X	X
<b>Confusión</b>	X		
<b>Depresión</b>	X		X
<b>Mareo</b>	X		X
<b>Hipertensión</b>	X		
<b>Respiratorio</b>			
<b>Diseña</b>	X	X	X
<b>Bronquitis</b>	X		X
<b>Incremento en la tos</b>	X		X
<b>Piel</b>			
<b>Herpes Zoster</b>	X		
<b>Prurito</b>	X	X	X
<b>Sudoración</b>	X	X	X
<b>Sentidos</b>			
<b>Visión borrosa</b>	X		X
<b>Otitis media</b>	X		
<b>Retinitis</b>	X		X

Tabla 7.9 Formas farmacéuticas, concentraciones, presentaciones y dosis de los nucleósidos sintéticos análogos que actualmente se comercializan contra el VIH (39).

NOMBRE GENÉRICO	FORMA FARMACÉUTICA Y CONCENTRACIONES	DOSIS	PRESENTACIONES	EXCIPIENTES
Didanosina	<p>- Tabletas masticables/dispersables con amortiguadores: 25, 50, 100 y 150 mg</p> <p>- Polvo para solución oral con amortiguadores (dosis única): 100, 167, 250 y 375 mg</p> <p>- Polvo para solución oral pediátrica: 2 y 4 g Solución preparada inicial de: 20 mg/ml. Mezcla final preparada con líquido antiácido: 10 mg/ml</p>	<p>Adultos: ≥ 60 kg 200 a 250 mg/día ≤ 60 kg 125 a 167 mg/día</p> <p>Adultos: ≥ 60 kg 200 a 250 mg/día ≤ 60 kg 125 a 167 mg/día</p> <p>Pediátrico: de 100 mg/m<sup>2</sup>/día a 300 mg/m<sup>2</sup>/día</p>	<p>Frascos con 60 tabletas</p> <p>Sobres con dosis individuales</p> <p>Frascos de 4 u 8 onzas</p>	<p>Carbonato sódico de dihidroxialuminio, hidróxido de magnesio, citrato de sodio, aspartame, azúcar, sabor de gaulteria, poliplasdon, celulosa microcristalina, dióxido de silicio y estearato de magnesio.</p> <p>Fosfato dibásico de sodio, citrato de sodio, ácido cítrico y azúcar.</p> <p>Fosfato dibásico de sodio, citrato de sodio, ácido cítrico y azúcar.</p>

Tabla 7.9 Formas farmacéuticas, concentraciones, presentaciones y dosis de los nucleósidos sintéticos análogos que actualmente se comercializan contra el VIH (Continuación).

NOMBRE GENÉRICO	FORMA FARMACÉUTICA Y CONCENTRACIONES	DOSIS	PRESENTACIONES	EXCIPIENTES
Zalcitabina	- Tabletas recubiertas con película: 0.375 y 0.750 mg	0.750 mg con 200 mg de zidovudina cada 8 horas	Frasco con 100 tabletas	Lactosa, celulosa microcristalina, croscaramelosa de sodio, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilce- lulosa, polietilenglicol y polisorbato 80
Zidovudina	- Cápsulas: 100 mg  - Jarabe: 50 mg/5 ml  - Infusión intravenosa: 10 mg/ml	Adultos:  dosis de inicio: 200 mg cada 4 horas  después de 1 mes: 100 mg cada 4 horas  Niños (de 3 a 12 años):  180 mg/m <sup>2</sup> cada 6 horas no exceder de 200 mg cada 6 horas  De 1 a 2 mg/kg en una hora	Frasco con 100 cápsulas      Frasco con 240 ml      Vial de dosis única con 20 ml	Almidón de maíz, estearato de magne- sio, celulosa micro- cristalina      Benzoato de sodio, ácido cítrico, sabo- res, glicerina, azú- car líquida e hi- droxido de sodio para ajuste de pH  Agua purificada para inyección, ácido clorhídrico o hidróxido de sodio para ajuste de pH a 5.5

### **Terapia combinada.**

Varios estudios *in vitro* han mostrado el efecto sinérgico de la zidovudina combinada con otros medicamentos, incluyendo a otros nucleósidos análogos, agentes distintos a los nucleósidos y citocinas.

Se ha encontrado que la zidovudina y la didanosina actúan de manera sinérgica cuando se emplean en cultivos aislados resistentes a la zidovudina. De manera semejante, la zidovudina y la zalcitabina presentan actividad sinérgica *in vitro* contra el VIH. Para inhibir la infección por el VIH, fue más efectivo alternar zidovudina con zalcitabina en cultivos *in vitro* cada 3 días, que el empleo de cualquiera de los dos solos.

Se ha probado que el alfa-interferón actúa de manera sinérgica con la zidovudina, y la combinación de ambos con didanosina es más efectiva que la administración de los dos medicamentos solos.

Otros estudios han mostrado que la zidovudina tiene al menos un efecto aditivo con el aciclovir y trabaja de manera sinérgica con el CD4 soluble. No todas las combinaciones de medicamentos antivirales tienen un efecto aditivo o sinérgico; por ejemplo, la ribavirina y la zidovudina *in vitro* tienen un efecto antagónico, porque la ribavirina inhibe la fosforilación de la zidovudina (42).

La primer terapia combinada empleada contra el VIH y aprobada por la FDA, fue la combinación de zalcitabina con zidovudina.

### **Cepas de VIH resistentes a los medicamentos.**

La infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana es un proceso crónico con persistentes y elevados niveles de replicación. A través del tiempo, el virus presenta elevados niveles de mutación en un mismo individuo. Por esto, no es de sorprender que se presenten mutantes del VIH resistentes a los medicamentos bajo ciertas condiciones de quimioterapia prolongada (43).

En 1989, se reportó por primera vez que los cultivos aislados de muestras clínicas provenientes de pacientes sometidos a una terapia prolongada con zidovudina habían desarrollado resistencia *in vitro*. Esta resistencia clínica reflejó un decremento mayor de 100 veces a la susceptibilidad mostrada *in vitro*. Se aislaron cultivos subsecuentes y se determinaron las secuencias completas del gen pol de la transcriptasa inversa en los mismos. La comparación del genoma entre los cultivos aislados susceptibles y los resistentes, evidenciaron cinco mutaciones frecuentes. Estas mutaciones se presentaron en cinco distintas substituciones de residuos de aminoácidos: Met<sup>41</sup> a Leu, Asp<sup>67</sup> a Asn, Lys<sup>70</sup> a Arg,

Thr<sup>215</sup> a Phe o Tyr y Lys<sup>219</sup> a Gln. El grado de resistencia parece estar correlacionado con el número de mutaciones que se presentan (42,44).

La importancia clínica de la resistencia del VIH al AZT ha sido difícil de documentar por varias razones. El desarrollo de la resistencia al AZT no es abrupta, se presenta lenta y progresivamente. La importancia clínica de los diferentes niveles de susceptibilidad podría ser completamente distinta. Estos diferentes niveles se presentan en períodos que van de meses a años. La presencia de virus mutantes en las muestras clínicas sugieren que mezclas de virus con genotipos de diferente resistencia pueden estar circulando simultáneamente en el mismo individuo (43).

De la resistencia del VIH con los medicamentos que actualmente se comercializan se tiene:

**Didanosina.** El desarrollo significativo de resistencia clínica a la didanosina en pacientes con infección con el VIH, después de recibir terapia con la misma, no ha sido estudiada adecuadamente y se desconoce la frecuencia de los cultivos aislados resistentes a la didanosina en la población en general. *In vitro*, se ha observado que la sensibilidad de la didanosina ha llegado a decrecer hasta quince veces (39).

**Zalcitabina.** El desarrollo potencial de resistencia clínica significativa en pacientes infectados con el VIH y que recibieron zalcitabina, no ha sido adecuadamente estudiado a la fecha. No han sido aislados directamente virus resistentes a la zalcitabina en pacientes que han recibido el medicamento. Sin embargo, fue reportada una reducida susceptibilidad a la zalcitabina *in vitro*, en virus híbridos ensamblados con porciones del genoma del VIH obtenidos de un paciente quien recibió terapia alternada por más de 18 meses. La terapia combinada de zalcitabina con zidovudina, no parece prever la contingencia de una aparición de aislados resistentes a la zidovudina. Sin embargo, los estudios con virus aislados resistentes a la zidovudina, indican que las cepas resistentes a la zidovudina permanecen susceptibles a la zalcitabina (39).

**Zidovudina.** El desarrollo de resistencia a la zidovudina no ha sido adecuadamente estudiada y se desconoce la incidencia de cultivos aislados resistentes a la zidovudina en la población en general. Ha sido observada una reducción de la susceptibilidad *in vitro* a la zidovudina. Sin embargo, en cultivos virales aislados de algunos individuos quienes han recibido tratamiento con zidovudina en lapsos prolongados, no hubo una correlación evidente entre el desarrollo de la reducción de la susceptibilidad en el laboratorio y la respuesta clínica. Por lo tanto, no ha sido establecida la relación cuantitativa entre la susceptibilidad del VIH a la zidovudina y la respuesta clínica a la terapia (39).

Muchas enterobacterias, incluyendo cepas de *Shigella*, *Salmonella*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter* y *Escherichia coli* son inhibidas *in vitro* por concentraciones bajas de zidovudina (0.005 a 0.5  $\mu\text{g/ml}$ ). La acción sinérgica de la zidovudina con trimetoprima ha sido observada *in vitro* contra algunas de estas bacterias. La limitada información al respecto, sugiere que rápidamente se desarrolla resistencia bacteriana a la zidovudina (39).



## 8. CONCLUSIONES

A nivel mundial, se considera que a cada minuto una persona es contagiada con el VIH.

1. Después de haber transcurrido 10 años desde que la FDA en los E.U.A. aprobó el primer medicamento para el tratamiento del VIH, actualmente en el mercado únicamente existen tres medicamentos para tal fin: zidovudina (AZT), didanosina (ddI) y zalcitabina (ddC). Los cuales son nucleósidos sintéticos análogos, inhibidores de la transcriptasa reversa.
2. Con diferentes compuestos, es posible bloquear la replicación del VIH en determinadas fases o etapas de su ciclo biológico. Pero actualmente, solamente los inhibidores de la transcriptasa reversa han mostrado algún valor clínico.
3. Los productos antivirales contra el VIH, deben inhibir la replicación viral en el paciente, tener una toxicidad baja debido a los tratamientos prolongados y penetrar la barrera hematocefálica para tener así, acción inhibitoria en el sistema nervioso central.
4. La gran desventaja que existe en los medicamentos que actualmente se comercializan contra el VIH, es que no presentan una terapia curativa, únicamente ayudan a proporcionar al paciente, y en ciertos casos, a mejorar su calidad de vida antes de que ocurra su deceso.
5. Las principales limitantes para contar con medicamentos antivirales específicos contra el VIH, para establecer así una terapia definida y específica, radica tanto en las características intrínsecas del ciclo biológico del VIH, como también del elevado tropismo que presenta con los diferentes sistemas, órganos y fluidos del cuerpo humano.

## 9. BIBLIOGRAFIA

1. Barré-Sinoussi, F., Cherman, J.C., Rey F., Nugeyre, M.T., Chamaret, S., Gruest, J., Dauquet, C., Axier-Blin, C., Vézinet-Brun, Rouzioux, C., Rozenbaum, W. and Montagnier, L. 1983. Isolation of a T-Lymphotropic Retrovirus from a Patient at Risk for Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS). *Science* 220: 868-871.
2. Wain-Hobson, S., Sonigo, P., Danos, O., Cole, S. and Alizon, M. 1985. Nucleotide Sequence of the AIDS Virus. *LAV. Cell* 40: 9-11.
3. Lapierre, D. 1990. *Más Grandes que el Amor*. Ed. Planeta Mexicana. 1a. ed. México.
4. Coffin, J., Haase, A., Levy, J., Montagnier, L., Oroszlan, S., Teich, N., Temin, H., Toyoshima, K., Varmus, H., Vogt, P. and Weiss, R. 1986. Human Immunodeficiency Viruses. *Science* 232: 697.
5. Mann, J.M. and Welles, S. 1992. Global Aspects of the HIV Epidemic. In V. T. DeVita, S. Hellman, S. A. Rosenberg (ed.), *AIDS Etiology, Diagnosis, Treatment and Prevention*. 3th Ed. J.B. Lippincott Company, Philadelphia. p 89-98.
6. Freston, J. and Bosso, J. 1990. Diseases: Manifestations and Pathophysiology. In Gennaro, A. (ed.), *Remington's Pharmaceutical Sciences*. 18th. Ed. Mack Publishing Company, Pennsylvania. p 665-696.
7. Zink, Gilbert. 1990. Principles of Immunology. In Gennaro, A. (ed.), *Remington's Pharmaceutical Sciences*. 18th. Ed. Mack Publishing Company, Pennsylvania. p 1387.
8. *SIDA y Tercer Mundo*. 1989. Instituto Panos/Departamento de Salud del Gobierno de Navarra, España. p. 1.
9. *World Development Report 1993. Investing in Health*. 1993. HIV and AIDS: a threat to development. 1st. Ed. Published for The World Bank. Oxford University Press. New York. p 32-33 and 99.
10. Lamboray, J.-L. and Elmendorf, A.E. 1992. Combating AIDS and other sexually transmitted Diseases in Africa. A review of the World Bank's Agenda for Action. 181 World Bank Discussion Papers Africa Technical Department Series. 1st. Ed. The World Bank, Washington, D.C. p 1-34.
11. Hoffman, M. (ed). 1992. *The World Almanac and Book of Facts 1993. Vital Statistics-AIDS*. Ed. World Almanac. New York. p 954.

- 12a. Weekly Epidemiological Record. World Health Organization. 13 January, 1995, 70th year. Geneva. p 5-8.
- 12b. Weekly Epidemiological Record. World Health Organization. 14 January, 1994, 69th year. Geneva. p 5-8.
13. Hoffman, M. (ed). 1994. The World Almanac and Book of Facts 1995. Vital Statistics-AIDS. Ed. World Almanac, New York. p 971.
14. Green, N. P. O., Stout, G. W. and Taylor, D. J. 1991. Biological Science 1. 2nd. Ed. Cambridge University Press, New York. p 4-14.
15. Fields, B. N. and Knipe, D. M. 1990. Introduction. In B. N. Fields, D. M. Knipe, R. M. Chanock, M. S. Hirsch, J. L. Melnick, T. P. Monath and B. Roizman (ed.), Virology, vol 1. 2nd Ed. Raven Press, New York. p 3-7.
16. Murphy, F. A. and Kingsbury, D. W. 1990. Virus Taxonomy. In B. N. Fields, D. M. Knipe, R. M. Chanock, M. S. Hirsch, J. L. Melnick, T. P. Monath and B. Roizman (ed.), Virology, vol 1. 2nd Ed. Raven Press, New York. p 9-35.
17. Melnick, J. L. 1991. Taxonomy of Viruses. In A. Balows, W. J. Hausler, K. L. Hermann, H. D. Isenberg, and H. J. Shadomy (ed.), Manual of Clinical Microbiology. 5th Ed. American Society For Microbiology, Washington, D. C. p 811-821.
18. Fraenkel-Conrat, H., Kimball, P.C. and Levy, J.A. 1988. Virology: Enveloped Plusstrand RNA Viruses. 2nd Ed. Prentice Hall, New Jersey. p 108-126.
19. Coffin, J. M. 1990. Genetic Variation in Retroviruses. In E. Kurstak, R. G. Marusyk, F. A. Murphy and M. H. V. Van Regenmortel (ed.), Applied Virology Research, vol 2. 1st Ed. Plenum Publishing Corporation, New York. p 11-32.
20. Barnett, S. and Levy, J. 1991. Human Immunodeficiency Viruses. In A. Balows, W. J. Hausler, K. L. Herrmann, H. D. Isenberg, and H. J. Shadomy (ed.), Manual of Clinical Microbiology. 5th Ed. American Society For Microbiology, Washington, D. C. p 1011-1023.
21. Richman, D. 1990. HIV and Other Human Retroviruses. In G. J. Galasso, R. J. Whitley, and T. C. Merigan (ed.), Antiviral Agents and Viral Diseases of Man, 3rd. Ed. Raven Press, New York. p 581-646.

22. Haseltine, W. 1990. Molecular Biology of HIV-1. In A. G. Dalgleish, and R. A. Weiss (ed.), AIDS and the New Viruses, 1st. Ed. Academic Press Limited, London. p 11-40.
23. Vaishnav, Y. N. and Wong-Staal F. 1991. The Biochemistry of AIDS. Annu. Rev. Biochem. 60:577-630.
24. Hammarskjöld, M-L. and Rekosh, D. 1989. The Molecular Biology of the Human Immunodeficiency Virus. Biochimica et Biophysica Acta 989: 269-280.
25. Shaw, G., Wong-Staal, F. and Gallo, R. 1990. Etiología del SIDA: virología, biología molecular y evolución de los virus de la inmunodeficiencia humana. En DeVita, V., Hellman, S. y Rosenberg, S. (ed.), SIDA: Etiología, diagnóstico, tratamiento y prevención. 2a. Ed. Salvat Editores, S.A. Barcelona, España. p 11-31.
26. Evans, L.A. and Levy, J.A. 1989. Characteristics of HIV infection and pathogenesis. Biochimica et Biophysica Acta, 989: 237-254.
27. DeVita, V., Hellman, S. y Rosenberg, S. (ed.). 1990. Apéndice. Recomendaciones para prevenir la transmisión del VIH en el medio sanitario. En SIDA: Etiología, diagnóstico, tratamiento y prevención. 2a. Ed. Salvat Editores, S.A. Barcelona, España. p 455-464.
28. Wong-Staal, F. 1990. Human Immunodeficiency Viruses and Their Replication. In B. N. Fields, D. M. Knipe, R. M. Chanock, M. S. Hirsch, J. L. Melnick, T. P. Monath and B. Roizman (ed.), Virology, vol 1. 2nd Ed. Raven Press, New York. p 1529-1570.
29. Clair A. 1993. Drugs for Serious, Life-Threatening Diseases: a Special FDA Liaison. In Guarino, R. (ed.), New Drug Approval Process. 2nd. Ed. Marcel Dekker, Inc. New York. p 401-411.
30. Wilks, D. and Dalgleish, A. 1990. Antiretroviral Therapy. In A. G. Dalgleish, and R. A. Weiss (ed.), AIDS and the New Viruses, 1st. Ed. Academic Press Limited, London. p 55-80.
31. Polsky, B. and Armstrong, D. 1990. Otros agentes en el tratamiento del SIDA. En DeVita, V., Hellman, S. y Rosenberg, S. (ed.), En SIDA: Etiología, diagnóstico, tratamiento y prevención. 2a. Ed. Salvat Editores, S.A. Barcelona, España. p 299-307.
32. Richman, D. 1990. HIV and Other Human Retroviruses. In G. J. Galasso, R. J. Whitley, and T. C. Merigan (ed.), Antiviral Agents and Viral Diseases of Man, 3rd. Ed. Raven Press, New York. p 581-646.

33. Joklik, W.K. 1990. Interferons. In Fields, B. and Knipe, D. (ed.), *Fields Virology*, 2nd. Ed. Raven Press, New York. p 383-410.
34. Budavari, S. (ed.). 1989. *The Merck Index*. 11th. ed. Merck & Co., Inc. New Jersey, U.S.A.
35. Guarino, R. 1993. *Clinical Research Protocols*. In Guarino, R. (ed.), *New Drug Approval Process*. 2nd. Ed. Marcel Dekker, Inc. New York. p 65-95.
36. Laskin, O. 1990. *Clinical Drug Development: Human Pharmacology, Safety and Tolerance Trials*. In G. J. Galasso, R. J. Whitley, and T. C. Merigan (ed.), *Antiviral Agents and Viral Diseases of Man*. 3rd. Ed. Raven Press, New York. p 125-139.
37. Petricciani, J. 1994. Desarrollo de nuevos medicamentos para el SIDA en Estados Unidos. *Infectología* 14 (4): 211-222.
38. Douglas, G. 1990. *Antimicrobial Agents*. In A. Goodman Gilman, T. Rall, A. Nies and P. Taylor (eds), *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 8th. Ed. Pergamon Press, New York. p 1182-1201.
39. *Physicians' Desk Reference* 1994. 48th. Ed. Medical Economics Data Production Co. New Jersey, U.S.A. p 645-651, 742-749 and 1929-1935.
40. Reynolds, J. (ed). 1993. *Martindale The Extra Pharmacopoeia. Antiviral Agents*. 30th. Ed. The Pharmaceutical Press. London. p. 536-563.
41. Richman, D. 1992. *Antiretroviral Therapy. Azidothymidine and Other Deoxynucleoside Analogues*. In V. T. DeVita, S. Hellman, S. A. Rosenberg (ed.), *AIDS Etiology, Diagnosis, Treatment and Prevention*. 3th Ed. J.B. Lippincott Company, Philadelphia. p 373-395.
42. McLeod, G. and Hammer, S. 1992. Zidovudine; Five Years Later. *Annals of Internal Medicine*. 117:487-501.
43. Richman, D. 1993. HIV Drug Resistance. *Annu Rev. Pharmacol. Toxicol.* 32:149-164.
44. Land, S., McGavin, C., Lucas, R. and Birch, C. 1992. Incidence of Zidovudine-Resistant Human Immunodeficiency Virus Isolated from Patients before, during, and after Therapy. *The J. Inf. Dis.* 166:1139-1142.