

Actualidades farmacológicas

Inmunodeficiencias

Nicandro Mendoza Patiño¹

¹Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, UNAM

Introducción

Las inmunodeficiencias pueden ser primarias o secundarias. Las inmunodeficiencias primarias tienen una base genética y se presentan como experimentos de la naturaleza sin factores ambientales aparentes a los cuales se les pudiera atribuir. La inmunodeficiencia secundaria se presenta cuando el sistema inmune se deprime de manera inespecífica, por ejemplo: en inmunidad mediada por células que pueden estar alteradas debido a desnutrición. La deficiencia de zinc, selenio y hierro son factores importantes en esta alteración.

En general si las interacciones entre el complemento, los anticuerpos y las células fagocíticas no son normales, entonces se afirma que en ese organismo existen mecanismos básicos inmunodeficientes; es decir, si se presenta deficiencia del complemento, defectos fagocíticos, deficiencia de células B, de células T o bien alguna inmunodeficiencia combinada, se puede afirmar que esa persona carece de defensas inmunológicas. Secundariamente, el organismo puede inmunodeprimirse por una infección viral, por exposición a fármacos citotóxicos, radiaciones, por alimentación deficiente e inadecuada y por trastornos linfoproliferativos.

Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)

La infección del VIH-1 o VIH-2 siempre es mortal y por el momento no tiene cura. Las Naciones Unidas han informado que en el 2006 murieron 2,800,000 personas a causa de esta enfermedad. Es la consecuencia de la infección por los retrovirus VIH-1 y VIH-2, es decir, el SIDA representa la expresión clínica final de la infección. Se ha establecido que el retrovirus se une con avidez a la molécula CD4. Ejemplos de células que expresan a esta molécula son: células dentríticas, monocitos, macrófagos, linfocitos, células de Langerhans y otras; además existen dos correceptores (CCR5 y CXCR4) que coadyuvan a la unión.

Dentro de la célula, una molécula del ácido ribonucleico (ARN) se convierte a ácido desoxirribonucleico (ADN) por acción de la transcriptasa inversa, que puede incorporarse al genoma del huésped; pero permanece inactivo, hasta que la célula se activa por estimuladores como el factor de necrosis

tumoral (TNF), que aumenta las concentraciones del factor nuclear de transcripción (NFkB).

Genes

Los principales genes del VIH-1 son los de estructura y los de regulación. De los primeros tenemos el env, el pol y el gag y de los segundos, el tat, rev, nef, upr, vpu, vpx y el tev. El gen env codifica la proteína gp 120 y el gen pol codifica por su parte la transcriptasa inversa, la integrasa y la proteasa.

El VIH-1 es un virus de la subfamilia lentivirus; es una partícula esférica de 110 nm de diámetro llamado retrovirus, el cual tiene un periodo de latencia muy prolongado, al final del cual es muy fácil diagnosticarlo por el complejo de síntomas relacionados a la enfermedad (CRS): fiebre, sudoración nocturna, diarrea crónica, pérdida de peso y linfadenopatía. Puede presentarse toxoplasmosis, candidiasis aspergilosis, también infecciones por *Pneumocystis carini*, citomegalovirus, virus de Epstein-Barr y virus de herpes simple, sarcoma de Caposi, linfoma no Hodgkin, etc.; en suma, el diagnóstico en un individuo se hace por las infecciones oportunistas que desarrolla, por niveles bajos de la molécula CD4 y normales de CD8; en sangre, por la prueba para anticuerpos virales y antígeno P-24 positivos, por aislamiento del virus, por el ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) y por concentraciones elevadas de IgG y IgA. La persona infectada por VIH-1 o VIH-2 muere por una infección o por cáncer. En resumen, el diagnóstico parte de un análisis cuidadoso de sangre y biopsia de intestino y ganglios linfáticos.

La transmisión se produce por infección con sangre o semen, no necesariamente en el acto sexual, que contiene VIH-1 o VIH-2; en drogadictos, por compartir agujas hipodérmicas para aplicarse la droga; en hemofílicos, si llegan a recibir factor VIII proveniente de mezcla de plasma hecha sin las precauciones apropiadas; finalmente en recién nacidos, por contagio de madres infectadas o adictas a las drogas.

Tratamiento

El retrovirus se puede eliminar en forma temprana, en sangre periférica, con una combinación de inhibidores de la transcrip-

tasa inversa y proteasa; los clínicos llaman a esto, terapéutica farmacológica antirretroviral altamente activa (HAART), aunque se debe decir que el virus permanece latente en el organismo. La Food Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos de Norteamérica autorizó el medicamento de consumo diario llamado Atripla que contiene Sustiva, Viread y Emtriva. Este medicamento lo fabrica Bristol-Meyers Squibb y es el último paso en los esfuerzos para facilitar el combate contra el SIDA.

Vacuna

En 1980 los investigadores médicos pensaban que sería muy fácil preparar una vacuna contra el virus; sin embargo, 27 años después y a pesar de haber gastado más de 3 mil millones de dólares, no se tiene una inmunización efectiva, a pesar de que existen más de 30 modelos diferentes en distintas etapas experimentales en seres humanos. Y es que la mayoría de las vacunas parten de estimular la producción de anticuerpos, los cuales apoyan una respuesta inmunológica contra el virus o bacteria en particular. Este mecanismo no funciona en el VIH porque este virus muta constantemente, de ahí la dificultad para elaborar la vacuna adecuada.

Los fármacos antirretrovirales inhiben la transcriptasa inversa evitando la síntesis de la cadena de ADN proviral; otros inhiben la proteasa (IP) del VIH evitando la formación de proteínas estructurales de este virus, necesarias para la forma-

ción de partículas virales. Los inhibidores de la transcriptasa inversa, análogos de los nucleósidos (ITIAN), necesitan para ser activados tres fosforilaciones mediadas enzimáticamente por cinasas intracelulares. Los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos, no requieren ser fosforilados para producir la inhibición.

Farmacocinética

Todos los inhibidores de la transcriptasa inversa se pueden administrar por vía oral con alimentos, excepto la didanosina que se debe administrar en ayunas y requiere de un medio básico para su absorción. Estos fármacos presentan una vida plasmática corta, pero su vida media intracelular es prolongada. Parte de ellos se metaboliza en el hígado y en lo que se refiere a la didanosina y la lamivudina, se eliminan en su mayoría por vía renal sin transformación.

Efectos adversos

Zidovudina: anemia, neutropenia, cefalea, astenia, náusea, vómito, diarrea. Didanosina: neuropatía periférica, diarrea, pancreatitis, neutropenia. Zalcitabina: estomatitis, neuropatía periférica. Estavudina: neuropatía periférica. Abacavir: hipersensibilidad. Todos estos fármacos pueden causar acidosis láctica con esteatosis hepática y lipodistrofia.

Análogos de los nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa

Nombre genérico	Nombre comercial	Dosis	Vida media plasmática	Presentaciones comerciales
Zidovudina AZT	Retrovir Combivir Trizivir Videx	250-300 mg dos veces al día Menos de 60 kg: 250 mg una vez al día o 125 mg dos veces al día 0.75 mg tres veces al día Menos de 60 kg: 30 mg dos veces al día Más de 60 kg: 40 mg dos veces al día 150 mg dos veces al día	1.1 hora 1.6 horas 1.2 horas 1 hora 3.6 horas	100 y 250 mg (cápsulas) 300 mg (comprimidos) 25, 50, 100, 150 y 200 mg (comprimidos) 125, 200, 250 y 400 mg (cápsulas) 0.75 mg (cápsulas) 0.75 mg (cápsulas) 150 mg (cápsulas)
Didanosina ddl				
Zalcitabina ddC Estavudina D4T	Hivid Zenit			
Lanivudina 3tC	Epivir Combivir Trizivir			
Abacavir ABC	Ziagen Trizivir	300 mg dos veces al día	1.5 horas	30 mg (cápsulas)

Algunos efectos adversos

Nombre genérico	Efectos adversos
Zidovudina	Anemia, a veces neutropenia, mareo, cefalea náuseas, vómito, lipodistrofia, acidosis láctica, esteatosis hepática
Didanosina	Pancreatitis, hiperuricemia, neuropatía, náuseas, diarrea, lipodistrofia, acidosis láctica, esteatosis hepática
Zalcitabina	Estomatitis, neuropatía, lipodistrofia, acidosis láctica, aumento de transaminasa, esteatosis hepática
Estavudina	Neuropatía, pancreatitis, lipodistrofia, acidosis láctica, esteatosis hepática
Lamivudina	Acidosis láctica, lipodistrofia, esteatosis hepática
Abacavir	Hipersensibilidad, lipodistrofia, acidosis láctica, esteatosis hepática

No análogos de los nucleósidos, inhibidores de la transcriptasa inversa

Nombre genérico	Nombre comercial	Dosis recomendada	Presentaciones comerciales	Vida media plasmática
Nevirapina	Viramune	200 mg una vez al día durante catorce días,enseguida 400 mg una vez al día o 200 mg dos veces al día	200 mg (comprimidos)	25-30 horas
Delavirdina	Rescriptor	400 mg tres veces al día o 600 mg dos veces al día	100 mg (comprimidos)	6 horas
Efavirenz	Sustiva	600 mg una vez al día	50, 100 y 200 mg (cápsulas)	40-50 horas

Inhibidores de la proteasa

Nombre genérico	Nombre comercial	Dosis recomendada	Vida media plasmática	Presentaciones comerciales
Indinavir IDV Ritonavir RTV	Crixivan Norvir	800 mg tres veces al día 600 mg dos veces al día	1.5-2 horas 3-5 horas	200 y 400 mg (cápsulas) 40 mg por mL (solución oral) y 100 mg (cápsulas) 200 mg (cápsula)
Saquinavir SQV	Invirase (I) Fortovase (F)	600 mg tres veces al día	1-2 horas	
Nelfinavir	Viracept	750 mg tres veces al día 1,250 mg dos veces al día	3.5-5 horas	250 mg (comprimidos)
Amprenavir APV	Agenerase	1,200 mg dos veces al día	9 horas	50 mg (cápsulas) 15 mg por mL (solución oral)
Lopinavir LPV	Kaletra	Lopinavir más Ritonavir 400 mg más 100 mg dos veces al día	9 – 6 horas	133 mg (cápsulas) 40 y 20 mg por mL (solución oral)

Farmacocinética ITINN

Los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINN) tienen una buena biodisponibilidad oral y semivida plasmática muy larga. La delavidina constituye la excepción, por lo que se recomienda su administración una vez al día. La delavidina requiere ácido para su absorción. La metabolización de estos fármacos es hepática.

Efectos adversos

Elevación de la transaminasa que a veces obliga a suspender la administración, exantema que no lleva a suspender el medicamento, mareos, inestabilidad, sueños vívidos y en ocasiones cuadros depresivos e ideas suicidas.

Farmacocinética IP

Los inhibidores de la proteasa (IP) tienen una baja biodisponibilidad y una vida media corta. Para una buena absorción deben administrarse junto con alimentos; el indinavir en cambio, se absorbe mejor con el estómago vacío, no obstante puede ingerirse con alimentos cuando se combina con ritonavir. Todos los inhibidores de la proteasa se metabolizan en el hígado.

Efectos adversos

Los inhibidores de la proteasa son mal tolerados, producen diarrea, vómito, nefrolitiasis, lipodistrofia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e hiperglucemia.

Caso clínico

Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) con anemia hemolítica autoinmune y enfermedad de Castleman.

Masculino de 42 años de edad, seropositivo al Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) desde 1995. En 1997, TB pulmonar y sinusitis crónica, tratadas con antirretrovirales (TAR): didanosina, estavudina y nevirapina; siguió esquema de tratamiento profiláctico.

En julio de 2000, presentó adenopatía generalizada (5 cm de diámetro) y esplenomegalia (10 cm bajo el reborde costal); en octubre, presentó fiebre de 39 °C, por 5 días, ataque al estado general y adenopatía generalizada sensible; se hospitalizó. Tomografía axial computarizada (TAC) abdomen-pelvis: hepatomegalia homogénea, esplenomegalia homogénea de ± 22 cm, adenopatía retroperitoneal e inguinal 1-2 cm. Biopsia ganglio axilar izquierdo: linfadenopatía con hiperplasia folicular, hiperplasia vascular e hiperplasia angiofolicular tipo Castleman, asociada a VIH. Biopsia de médula

ósea: normal. A los 7 días de egreso, laboratorio de control: anemia hemolítica tratada con ácido fólico, 10 mg/día, por vía oral (VO). Por 5 meses evolucionó con mejoría; sin embargo, presentó episodios febriles intermitentes de una semana de duración, con resolución espontánea.

Además desarrolló atrofia facial severa atribuida a stavudina, por tanto cambió a zidovudina y lamivudina + nevirapina; a los 15 días, tuvo ataque importante al estado general, astenia marcada, fiebre de 39.5 °C, dorsalgia y algias en miembros pélvicos (MsPs), palidez acentuada y coluria, y se rehospitalizó. Exploración física: palidez intensa, T 39 °C, adenopatías generalizadas (5 cm diámetro). Faringe: descarga posterior. Abdomen: esplenomegalia de 20 cm. Diagnósticos: Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA C3), anemia hemolítica, sinusitis maxilar. Laboratorio y gabinete: ecografía abdominal que muestra hepatomegalia homogénea y esplenomegalia difusa de 23 cm. Tratamiento adicional: ceftriaxona durante 7 días, ácido folínico e hidrocortisona.

Se realizaron transfusiones de eritrocitos, previa prueba de anticuerpos o antígeno eritrocitario responsable de la he-

mólisis; hubo aglutinación intensa de eritrocitos, sin resultados satisfactorios. Evolucionó febril, con hemólisis progresiva, disminución del hematocrito y trombocitopenia; por tanto, se agregó inmunoglobulina G no modificada, por vía endovenosa, durante 5 días. Biopsia de médula ósea: normal. A los 12 días se evidenció insuficiencia hepatorrenal progresiva. Falleció a los 20 días de hospitalización.

Referencias

1. Ananworanich J, Gayet-Ageron A, LeBraz M et al. CD4-guided scheduled treatment interruptions compared with continuous therapy for patients infected with HIV-1. Results of the staccato randomized trial. Lancet 2006; 368(9634): 459-465.
2. Austen KF, Burakoff SJ, Rosen FS, Strom TB (eds). Therapeutic immunology. Blackwell Science, Oxford 1996.
3. Burton DR, Parren EW. Vaccines and the induction of functional antibodies: time to look beyond the molecules of natural infection? Nature Medicine 2000: 6123.
4. Highleyman L. CD4-guided treatment interruptions vs continuous antiretroviral.
5. Therapy in Staccato Trial. Special issue of The Lancet, 2006.
6. Gadd C. Staccato suggests that some CD4-guided treatment interruptions can be safe. August 5^a edition of The Lancet, 2006.