

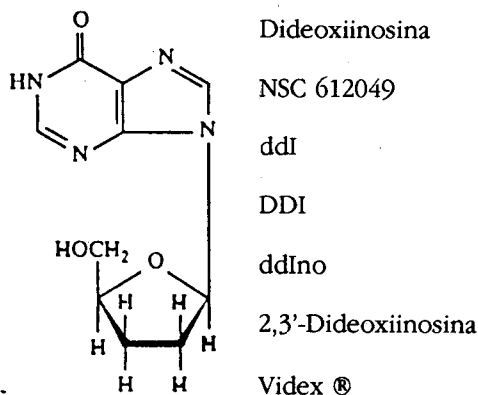
Didanosina

Eloy L. MANDRILE y Graciela BONGIORNO de PFIRTER

Laboratorio de Farmacognosia, Area Biología Vegetal y Productos Naturales,
Departamento de Ciencias Biológicas, Facultad de Ciencias Exactas,
Universidad Nacional de La Plata, calles 47 y 115, 1900 La Plata, Argentina

RESUMEN. Se brinda información actualizada sobre didanosina, su origen, estructura química y propiedades, mecanismo de acción, farmacocinética y metabolismo, así como sobre su evaluación clínica, indicaciones, contraindicaciones, precauciones, interacciones y posología.

SUMMARY. "Didanosine". Information is given on origin, chemical structure, and properties of Didanosine, so as its mechanisms of action, pharmacokinetics, metabolism, clinical evaluation, adverse effects, and posology.



A partir del aislamiento, en 1981, del virus causante del SIDA (Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida) se inició el estudio de drogas para combatir esa preocupante afección, cuyos precursores son los nucleósidos, grupo de fármacos biotecnológicos de innegable valor terapéutico en la quimioprofilaxis o en el tratamiento de las enfermedades de origen viral. A este grupo pertenecen la Zidovudina

PALABRAS CLAVE: Didanosina; Dideoxiinosina; ddI; DDI; ddIno; 2,3'-Dideoxiinosina; Videx ®

KEY WORDS: Didanosine; Dideoxyinosine; ddI; DDI; ddIno; 2,3'-Dideoxyinosine; Videx®

na, AZT o Retrovir, cuyo conocimiento actualizamos oportunamente ¹ y de la que se ha confirmado que demora la aparición de síntomas en los infectados y prolonga la vida de los enfermos.

En los esfuerzos por mejorar esos resultados, la Administración de Drogas y Alimentos de los EE.UU. (FDA), a pesar de contar con menos información que la generalmente requerida sobre la seguridad que debe ofrecer toda nueva droga, aprobó el uso de la dideoxiinosina. Canadá autorizó también su utilización luego de un análisis conjunto con EE.UU.

QUIMICA

Didanosina es el nombre genérico; químicamente es la 2,3'-dideoxiinosina y la especialidad farmacéutica denominada Videx ®.

Es un dideoxinucleósido, obtenido por procedimientos biotecnológicos ^{2,3}. Pertenece al grupo de nucleósidos púricos, que son glicósidos constituidos por bases púricas unidas por enlaces N-glicosídicos con monosacáridos, frecuentemente pentosas (β -D-ribosa, β -D-desoxiribosa, β -D-arabinosa, β -D-xilosa). La base púrica (Emil Fischer dio el nombre de purina al sistema anular del que deriva el ácido úrico) adenina (6-aminopurina) forma parte del ATP y de otros nucleósidos de bajo peso molecular. Si se sustituye el grupo amino de adenina por un hidroxilo se origina la hipoxantina, que con la β -D-ribosa forman el nucleósido inosina. Didanosina difiere estructuralmente de ésta en que los grupos hidroxilo de 2' y 3' de la ribosa se reemplazan por hidrógenos; la ausencia del grupo -OH en 3' impide a didanosina la formación de enlaces diésteres fosfóricos en esa posición ⁴.

Dideoxiadenosina (ddA), [(6-amino-9-(2',3'-dideoxi- β -D-gliceropentofurannosil)purinal], también antiviral, se vincula a didanosina como prodroga, debido a que en plasma y en varios tejidos la adenosina-deaminasa desamina rápidamente la ddA, originando ddi ⁵. En general, los nucleósidos de hipoxantina tienen actividad antiviral.

Didanosina se presenta como un polvo cristalino, blanco, no higroscópico. Presenta un pK_a de 9,13 y su solubilidad en agua a pH 6 y 25 °C es de aproximadamente 27,3 mg/ml. Funde a 160-163 °C y su máxima absorción al UV se registra a 248 nm (pH 2) o a 254 nm (pH 12).

ESTABILIDAD ⁶⁻²⁴

Didanosina es estable a pH neutro o débilmente alcalino e inestable a pH ácido. A pH menor de 3 y a 27 °C, se hidroliza completamente en menos de dos minutos en hipoxantina y 2',3'-dideoxiribosa.

En ensayos con muestras de sangre, *in vitro*, se comprobó que a temperatura ambiente su estabilidad es limitada; en muestras refrigeradas es posible su recuperación para el análisis.

En plasma y orina buferizados, *in vitro*, es estable 3 h a 57 °C y varios meses a -20 °C.

Las soluciones de didanosina, obtenida a partir de droga en polvo con buffer y reconstituidas con agua, son estables durante 4 horas a temperatura ambiente.

Las suspensiones bucales con buffer, para uso pediátrico, son estables a 15-30 °C, pero luego del agregado de agua su estabilidad se mantiene 4 horas a 20-25 °C y 30 días refrigeradas a 2-8 °C.

MECANISMO DE ACCION

El mecanismo de acción no ha sido aún totalmente elucidado. Didanosina, luego de su conversión en metabolitos activos, inhibe la replicación de retrovirus, incluido el virus de inmunodeficiencia humana (HIV; formalmente HTLV-III/LAV), interfiriendo con la transcriptasa inversa del ADN proviral.

Como otros nucleósidos antivirales, la actividad de didanosina depende de su conversión por enzimas intracelulares a 5'-trifosfatos. Dideoxiadenosina-5'-trifosfato (ddA-TP) es la forma farmacológica activa de esta droga. Los mecanismos de fosforilación son distintos según el nucleósido antiviral del cual se trate.

La conversión enzimática de didanosina en ddA-TP implica varias etapas. Primero se fosforila a dideoxiinosina-5'-monofosfato (ddI-MP) por acción de la 5'-nucleotidasa con inosina-5'-monofosfato como dador de fosfato; subsiguientemente, ddI-MP es aminada en una reacción catalizada por adenosilsuccinato sintetasa/liasa a dideoxiadenosina-5'-monofosfato (ddA-MP) y fosforilada a dideoxiadenosina-5'-difosfato (ddA-DP) y por último a ddA-TP por otro mecanismo enzimático (como el monofosfato de los nucleósidos purínicos a difosfato-purina-quinasa. La fosforilación de didanosina depende de la célula y de las enzimas virales; su conversión a la forma activa de 5'-trifosfato depende de ambos: virus-infectante y células-infectadas.

La ddA-TP es estructuralmente análoga a 2'-deoxiadenosina-5'-trifosfato, sustrato usual de DNA polimerasa-RNA-dirigidas (transcriptasas inversas virales). El mecanismo involucra la competencia de ddA-TP con 2'-deoxiadenosina-5'-trifosfato de las DNA polimerasas virales y su incorporación al RNA viral. La incorporación de ddA-TP sustituyendo en la cadena del DNA viral a 2'-dideoxiadenosina-5'-trifosfato ocasiona la prematura interrupción de la síntesis de DNA por el impedimento de la fosforilación, debido a la ausencia de grupo -OH en 3'; en suma, interfieren con la producción mediada por la transcriptasa inversa del DNA proviral.

Efectos citotóxicos de ddA-TP se ensayaron *in vitro* en células de mamíferos; particularmente actúa sobre la β - y γ -polimerasas del DNA. Existe una particular afinidad por las polimerasas durante la división celular. Para que inhiba en un 50% el crecimiento celular se requiere una concentración de 20 $\mu\text{g/ml}$. Se han estudiado diferentes líneas celulares con concentraciones crecientes de la droga, sin detectar efectos tóxicos asociados.

FARMACOCINETICA

Absorción

Es muy variable en la administración por vía bucal y depende de varios factores (pH gástrico, presencia de alimentos en el tracto gastrointestinal y dosis de las formas farmacéuticas administradas). Existen considerables variaciones interindividuales en el pico de concentración máxima en plasma (C_{max}) y en el área de la curva de concentración plasmática *versus* tiempo (AUCs), la cual es pobre y aproximadamente de un 50%.

La didanosina se hidroliza rápidamente en el contenido gástrico si no es bufferizada. En el proceso hidrolítico se generan 2',3'-dideoxiribosa e hipoxantina libres; esta última es un precursor del ácido úrico. Se distribuye en plasma, líquido céfalo-raquídeo, líquido intersticial y celular. La biodisponibilidad es extremadamente variable, dependiendo de las formas farmacéuticas, dosis, edad y evolución del paciente. El volumen de distribución en adultos alcanza una media de 54 l (rango: 22-103 l) y en los niños la media es de 35,6 l (rango 18,4-60,7 l).

El pico de máxima concentración se alcanza en 30-60 minutos. La concentración en plasma, para adultos, con dosis de 7 mg/kg y luego de 4 semanas de tratamiento, se aproxima al 37% y después de una dosis simple, al 33%; en niños de 7 meses y jóvenes de hasta 19 años, se estableció una media de 19-42%, con un rango amplio del 2 al 89%.

Estudios *in vitro* indican que la unión de la droga a las proteínas plasmáticas es baja (alrededor del 5%).

La didanosina atraviesa la placenta principalmente por difusión simple y se redistribuye en el líquido amniótico.

Excreción 6-24

No ha sido aún correctamente evaluada la eliminación de metabolitos de didanosina en humanos. Se presume que sigue la vía de las purinas endógenas, nucleósidos y en particular la de la inosina. Experiencias en perros, a los que se les administró didanosina marcada por vía bucal, muestran que el 61% se elimina por orina como alantoína (metabolito de purinas); también se identificaron hipoxantina, xantina y ácido úrico.

Se efectuaron ensayos por perfusión en hígado aislado de rata, comprobando que la droga es rápidamente metabolizada; una fracción se hidroliza (enlace N-glicosídico) intracelularmente (*host cell*) y convierte en didanosina difosfato y luego en dideoxiadenosina-5'-trifosfato (ddA-TP), que es el metabolito activo. La vida media en adultos de ddA-TP es de aproximadamente 1,5 h (rango 0,8-2,7 h); en niños y adolescentes es ligeramente menor. Intracelularmente *in vitro* la vida media de ddA-TP se prolonga de 8 a 24 h. Este metabolito activo seguiría la vía de excreción de las purinas endógenas.

La excreción renal acusa un "clearance", por filtración glomerular y activa secreción tubular, del 50% del "clearance" corporal total.

La recuperación de didanosina en orina de adultos, luego de una dosis bucal simple, fue aproximadamente del 20% (3 al 31%) y en niños fue del 17% (5 a 30%).

No han sido estudiados hasta la fecha los sistemas hepáticos microsomales metabolizadores de drogas; la excreción biliar y fecal es evidentemente limitada.

CATEGORIA TERAPEUTICA E INDICACIONES 23-24

La didanosina es un antiviral sistémico; fue biosintetizada en 1975² y 15 años después autorizado su uso por la FDA para el tratamiento del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA, *AIDS* en inglés).

Aun cuando los datos clínicos son extremadamente limitados y se han publicado escasos ensayos controlados, la FDA ha certificado el uso de la didanosina, teniendo en cuenta las escasas alternativas terapéuticas para tratar el SIDA. Digamos que cepas resistentes a la zidovodina son sensibles a la ddI en ensayos *in vitro*. La didanosina es utilizada en adultos que no toleran la zidovudina y con infecciones avanzadas de HIV o en pacientes que sufren deterioro importante debido a efectos tóxicos por aplicación de terapias intensivas.

Ensayos controlados, iniciados en EE.UU., Inglaterra, Francia, Italia y otros países, contienen ya información cuantitativa sobre absorción, distribución y eliminación de la ddI y sus efectos sobre los estados patológicos, así como información sobre la correlación existente entre eficacia y toxicidad con concentraciones plasmáticas medidas; estos datos farmacocinéticos y clínicos permitirían elegir racionalmente la dosis.

En uno de estos ensayos se informa que la ddI estimula el incremento de células CD4 y T4, reduce la viremia, mejora la función inmunológica y que los pacientes acusan remisión de algunos síntomas.

Niños de 6 meses, intolerantes a la zidovudina, toleran bien la ddI. Estudios de la fase II/III presentan resultados alentadores en tratamientos combinados con zidovudina y dideoxicitidina.

EFFECTOS ADVERSOS ²³⁻²⁴

La información sobre efectos adversos ha sido obtenida en estudios clínicos (fase I) en los que se administra la droga por vía bucal y con dosis variables. Las dosis altas presentan factores limitantes por ocasionar con más frecuencia neuropatías periféricas y pancreatitis fatales. Las neuropatías periféricas son las afecciones de incidencia más frecuente. El 34% de los pacientes adultos con dosis de 12,5 mg/kg (fase clínica 1) presentaron neuropatías periféricas como urticaria, prurito y adormecimiento y dolor en las extremidades inferiores, síntomas que son más o menos intensos pero que perturban la actividad diaria.

La pancreatitis es menos frecuente, alcanzando al 27%, con dolor abdominal (6%) y elevación de los niveles de amilasa sérica en los pacientes (6-15%). Los casos de pancreatitis fatales alcanzan a menos del 1% de los enfermos que reciben la droga. Manifestaciones de pancreatitis ocurren entre 1-6 meses de administración, algunas con hiperamilasemia severa y hemorragia pancreática; otras son más benignas.

La toxicidad hematológica es rara, específicamente anemia con leucopenia y granulocitopenia (3-5%) y trombocitopenia (1%).

Se presenta hiperuricemia con incrementos asintomáticos de la concentración de ácido úrico plasmático en el tratamiento inicial, debido a modificaciones metabólicas.

Entre los efectos hepáticos ocurren aumentos de la bilirrubina (3-17%), con incremento de los niveles enzimáticos hepáticos AST (SGOT), ALT (SGPT) y fosfatasa alcalina.

PRECAUCIONES Y CONTRAINDICACIONES ²³⁻²⁴

Deben considerarse enfermos de riesgo aquéllos que han padecido hepatitis, pancreatitis, "clearance" renal disminuido, neuropatías periféricas, gota o hiperuricemia, fenilcetonuria, hipergliceridemia, así como los alcoholistas activos.

Carcinogenicidad

Aún no se han completado ensayos en animales por largo período.

Mutagenicidad

Los ensayos clásicos para mutagénicos, con dosis de 2 mg/ml no presentan activación metabólica; concentraciones de 5 mg/ml muestran aberraciones cromosómicas.

Embarazo y fertilidad

En el embarazo, la didanosina atraviesa la placenta; algunos trabajos informan resultados de experiencias en animales, vinculando la dosis a ligeros efectos tóxicos.

Estudios sobre la reproducción, en ratas y conejos, muestran fetos sin alteraciones.

Toxicidad aguda

La ventaja principal de la ddi es que parece ser mínimamente tóxica para la médula ósea. Las dosis letales mínimas, por vía bucal, en ratas, ratones y perros fueron establecidas en 2 g/kg. La información en humanos es muy limitada.

Interacciones con drogas

Los antiácidos incrementan la biodisponibilidad de didanosina. Drogas que aumentan el pH gástrico (Dapsona) interfieren en el mecanismo de acción, mientras que la didanosina aumenta notablemente los efectos mielosupresores del ganciclovir. El ketoconazol necesita pH ácido para su absorción, por lo cual didanosina se administra con buffer; también las quinolonas disminuyen su absorción en presencia de antiácidos.

La ribavirina potencia el efecto de la ddi, mientras que zidovudina y ddi presentan efectos antiretrovirales sinérgicos.

PREPARACIONES ²³⁻²⁴

La didanosina (Videx ®) es administrada por vía bucal. Se presenta en sobres de 100 mg, 167 mg, 250 mg y 375 mg, con buffer para preparar soluciones. Los comprimidos (tabletas) masticables y disgregables contienen 25 mg, 50 mg ó 100 mg de la droga, con buffer y aspartame como edulcorante. Formas parenterales se ensayan, pero aún no están disponibles.

Las soluciones se preparan disolviendo el polvo (ddi) y el buffer con 120 ml de agua potable. Los comprimidos se mastican, se pueden triturar o dispersar en

30 ml de agua. Las soluciones de uso en pediatría se preparan disolviendo el polvo con 100 a 200 ml de agua en envases que contienen de 2 a 4 g de ddi, de manera de obtener soluciones que contengan 20 mg de droga por ml, e inmediatamente se agrega igual volumen de Milanta, obteniéndose una suspensión final de 10 mg de ddi / ml.

La dosis en adultos de más de 75 kg de peso es de 300 mg de ddi cada 12 horas, disminuyendo a 200 mg entre 50 y 74 kg y a 125 mg entre 35 y 49 kg de peso.

En niños con áreas corporales de 1,1-1,4 m² la dosis es de 100 mg cada 12 horas, disminuyendo a 75 mg cuando el área corporal es de 0,4 m².

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Mandrile, E. y G.B. de Pflirter (1988) *Rev. Farm.* **130**: 71-3
2. Plunkett, W. y S.S. Cohen (1975) *Cancer Res.* **35**: 1547-50
3. Koszalka, G.W. y T.A. Krenitsky (1986) "Wellcome Found." *Eur. Pat. Appl.* 246, 497 (Patente)
4. Weebb, R.R. (1988) *Nucleosides* **7**: 147-52
5. Mitsuya, H. y S. Broder (1986) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **83**: 1911-9
6. Richman, D.D. (1987) *Antimicrob. Agents Chemother.* **31**: 1879-92
7. Dahlberg, J.E. (1987) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **84**: 2469-73
8. Ahluwalia, G. (1987) *Biochem. Pharmacol.* **36**: 3797-800
9. Ray, G. y E. Murrill (1987) *Anal. Lett.* **20**: 1815
10. Yarchoan, R. (1989) *N. Engl. J. Med.* **321**: 726-30
11. Sandstrom, E. (1989) *Drugs* **38**: 417-9
12. Yarchoan, R. (1989) *Science* **245**: 412-4
13. Molina, J.M. y J.E. Groopman (1989) *N. Engl. J. Med.* **321**: 1478-80
14. Manzoli, F.A. (1991) "The Italian Research Project on Aids" Istituto Superiore Di Sanità, Editorial Service, Roma
15. Debyser, Z (1991) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **88**: 1451-3
16. Romero, D.L. (1991) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **88**: 8806-8
17. Vacca, J.P. (1991) *J. Med. Chem.* **34**: 1225-30
18. Balzarini, J. (1991) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **88**: 1499-500
19. Baba, M. (1991) *Mol. Pharmacol.* **39**: 805-10
20. Jansen, R.W. (1991) *Mol. Pharmacol.* **39**: 818-20
21. Balzarini, J. (1991) *Antimicrob. Agents Chemother.* **35**: 410-2
22. De Clercq, E. (1992) *La Recherche* **23**: 288-95
23. American Hospital Formulary Service Drug Information (1992) *Antiviral* **8**: 18, págs, 2345-52
24. *The United States Pharmacopeia DI Update* (1992) Annual revision 03/10/92, págs. 274-8