

CIDOFOVIR: UNA ALTERNATIVA PARA EL TRATAMIENTO DE LA RETINITIS POR CITOMEGALOVIRUS EN PACIENTES CON SIDA

Alonso Castell, P., *Licenciada en Farmacia. Especialista en Farmacia Hospitalaria;*
Mota Villaplana, F. M., *Licenciado en Grado en Farmacia. Farmacéutico Residente II;*
Gómez Domingo, M.^a R., *Licenciada en Grado en Farmacia. Farmacéutica Adjunta.*

Servicio de Farmacia. Vall d'Hebron Hospitals, Barcelona.

Palabras clave:

SIDA. Citomegalovirus. Retinitis. Cidofovir. Nefrotoxicidad. Probenecid.

Resumen:

Un porcentaje que oscila entre un 20-40% de los pacientes con el síndrome de la inmunodeficiencia humana adquirida se ven afectados por el citomegalovirus, el cual les provoca diversas enfermedades, siendo la retinitis la más frecuente (70-80% de los casos). Dos fármacos sistémicos, ganciclovir y foscarnet, se utilizan habitualmente para el tratamiento de dicha enfermedad. Ambos retrasan momentáneamente la progresión de la enfermedad, pero con el tiempo pierden eficacia debido a la aparición de resistencias. El cidofovir se presenta como una alternativa eficaz a sus dos predecesores: ausencia de resistencias, una vida media elevada que permite una menor frecuencia de administración, y pocos efectos adversos, siendo importante la nefrotoxicidad que se controla fácilmente si se siguen unas premisas a la hora de su administración. Por todo ello, y a pesar de que faltan estudios comparativos entre los fármacos tradicionales y el cidofovir, éste constituye una alternativa prometedora a aquéllos en el tratamiento de la retinitis por citomegalovirus.

Key words:

AIDS. Cytomegalovirus. Retinitis. Cidofovir. Nephrotoxicity. Probenecid.

Summary:

Cytomegalovirus infection occurs in 20-40% of patients with acquired immune deficiency syndrome

(AIDS) being cytomegalovirus retinitis the most common (70-80% of cases). Two systemic drugs, ganciclovir and foscarnet, have proven useful in this condition. Both antiviral compounds are effective as initial therapy to prevent the progression of the disease, but the development of viral resistance limits their use as long-term treatment. Cidofovir is a useful alternative drug and as compared with ganciclovir and foscarnet has the advantages of lack of development of resistance, longer half-life that allows a lower frequency of administration, and few adverse effects. Nephrotoxicity is the most important adverse effect but it is easily controlled if some precautions are taken at the time of drug administration. For these reasons and although comparative studies between traditional antiviral compounds and cidofovir are lacking, this drug constitutes a promising alternative therapy for cytomegalovirus retinitis.

Farm Hosp 1998; 22: 103-107

INTRODUCCIÓN

El citomegalovirus (CMV) es un herpesvirus cuyo material genético es una cadena de ADN recubierta por una envoltura. Como la mayoría de herpesvirus, se trata de un agente oportunista, capaz de permanecer en estado latente en los tejidos y reactivarse cuando se produce una depresión del sistema inmune. Los estudios realizados para determinar la seroprevalencia de anticuerpos anti-CMV entre la población general revelan que la infección por este virus es común y por lo general asintomática: según la condición socioeconómica, la prevalencia de anticuerpos en adultos oscila entre el 40 y el 100% (1). Sin embargo, la enfermedad asociada a este agente infeccioso es relativamente infrecuente.

La mayoría de enfermedades por CMV se observan en poblaciones de pacientes inmunodeprimidos, como

pueden ser neonatos inmaduros, receptores de trasplantes o pacientes con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) (2). Pero el CMV también provoca un síndrome congénito en los neonatos que puede tener consecuencias fatales y en los adultos inmunocompetentes es una causa conocida de mononucleosis.

Desde la aparición del SIDA, el conocimiento de las patologías asociadas a la infección por CMV en los adultos ha aumentado significativamente. Un porcentaje que oscila entre 20-40% de los pacientes con SIDA se ven afectados por el CMV, el cual les provoca enfermedades tales como neumonía intersticial, hepatitis, diversas afecciones gastrointestinales y del sistema nervioso central, retinitis y endocrinopatías. La retinitis por CMV es la afectación más frecuente en este tipo de pacientes (70-80% de los casos), especialmente en aquellos con un recuento de linfocitos CD4⁺ inferior a 50/ μ l (3). La retinitis se caracteriza por una degeneración progresiva e irreversible del tejido retiniano, que puede conducir a la ceguera si no se instaura un tratamiento específico.

Se dispone habitualmente de dos fármacos sistémicos, ganciclovir y foscarnet, para el tratamiento de la retinitis por CMV. Ambos retrasan momentáneamente la progresión de la enfermedad, pero al cabo de unas semanas la enfermedad sigue avanzando. Estos fármacos se administran dos veces al día en la fase de inducción y una vez al día en la fase de mantenimiento, lo que obliga a implantar un catéter, con la consiguiente morbilidad asociada a las complicaciones de éste (4).

El cidofovir se presenta como una alternativa eficaz a sus dos predecesores para el tratamiento de la retinitis por CMV en pacientes con SIDA, ya que ofrece una serie de ventajas respecto a ellos que pretendemos describir en esta revisión.

MECANISMO DE ACCIÓN

El cidofovir es un nucleótido monofosfato análogo a la citosina (fig. 1) que ha mostrado una actividad potente tanto *in vitro* como *in vivo* frente a la mayoría de herpesvirus, incluyendo CMV resistentes a ganciclovir y a foscarnet (5). Al contrario de lo que ocurre con ganciclovir o aciclovir, que requieren activación intracelular mediada por enzimas codificados por el propio virus, el cidofovir es transformado en cidofovir difosfato (su metabolito activo) mediante enzimas de la célula hospedadora. En consecuencia, la conversión a la forma activa es independiente de la infección viral, por lo que cidofovir puede permanecer activo ante cepas de herpesvirus resistentes a diversos fármacos nucleósidos (6, 7).

El cidofovir reduce la replicación viral por inhibición competitiva de la ADN polimerasa del CMV, mecanismo de acción igual al de los otros fármacos comercializados para esta indicación (8).

FARMACOCINÉTICA

Los estudios farmacocinéticos llevados a cabo con el cidofovir se engloban en tres ensayos clínicos en fase I

y II, con un total de 42 pacientes (9). Tras una dosis única de 3-5 mg/kg, la concentración plasmática máxima (C_{máx}) es de 7,3-11,5 mg/l, siendo ésta proporcional a la dosis administrada (dentro de un intervalo de 1-10 mg cidofovir/kg de peso). La concentración sérica del fármaco después de la infusión disminuye biexponencialmente con el tiempo y, finalmente, alrededor de un 80-90% de la dosis se excreta inalterada por la orina transcurridas 24 horas, con una vida media de eliminación de 2,4-3,2 h. El cidofovir experimenta secreción tubular activa, puesto que su aclaramiento total es superior al de la creatinina (148 ± 25 ml/h/kg *versus* 83 ± 21 ml/h/kg). El volumen de distribución en el estado de equilibrio estacionario es de alrededor de 500 ml/kg, de lo que se deduce que el cidofovir se distribuye en toda el agua corporal. Parece que la administración de dosis repetidas no altera significativamente los parámetros farmacocinéticos.

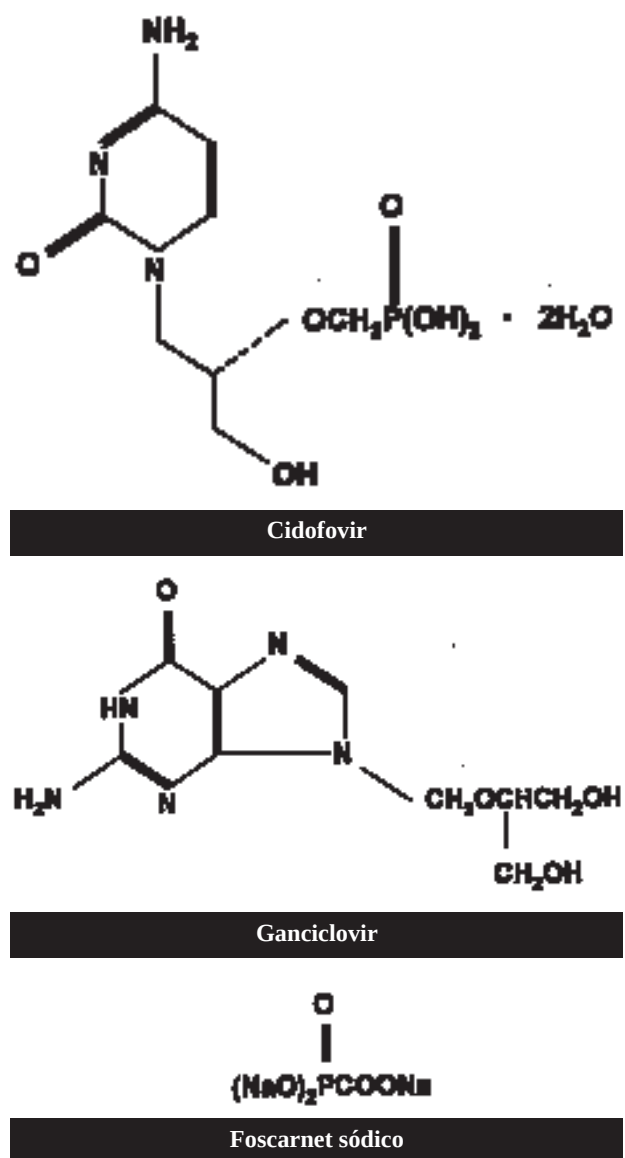


Figura 1.—Moléculas de cidofovir, ganciclovir y foscarnet.

Su metabolito activo (cidofovir difosfato) presenta una vida media larga (17-65 horas), por lo que el cidofovir se puede administrar una sola vez a la semana en la fase de inducción y posteriormente cada dos semanas en la fase de mantenimiento, consiguiendo un efecto antivírico prolongado (10). Otro metabolito del cidofovir, un aducto de cidofovir fosfato y colina, tiene una vida media intracelular de 87 horas, y podría actuar como un reservorio del cidofovir difosfato (11).

EFFECTOS ADVERSOS

El efecto adverso más destacado, que condiciona la dosis a administrar, es la nefrotoxicidad, caracterizada por una degeneración y necrosis de las células tubulares proximales. Con el fin de disminuir la incidencia y la gravedad de ésta, se recomienda la administración concomitante del uricosúrico probenecid, así como una adecuada hidratación salina por vía intravenosa (1 o 2 litros) previa a la infusión. Se cree que el probenecid actúa competitivamente en la superficie basolateral del túbulo proximal, y de este modo minimiza la captación y acumulación del cidofovir en el mismo. La pauta de probenecid recomendada es:

1-2 g tres horas antes de la infusión y
0,5-1 g a las dos y a las ocho horas después de la infusión de cidofovir.

En la figura 2 se esquematiza un algoritmo para la administración de cidofovir con el fin de evitar su nefrotoxicidad (8). Es importante monitorizar la función renal previa a la infusión, lo cual puede implicar la reducción

de la dosis o la interrupción del tratamiento en el caso de que la proteinuria iguale o sobrepase el valor de 1.

En diversos ensayos clínicos en fase I y II llevados a cabo en humanos afectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y por CMV de manera asintomática, se ha observado que el cidofovir posee un efecto anti-CMV y una acción nefrotóxica directamente proporcionales a la dosis administrada (12, 13). En ellos, cuatro de los 12 pacientes que recibieron cidofovir (a dosis iguales o superiores a 3 mg/kg), y sin administración concomitante de probenecid ni hidratación, mostraron niveles séricos de creatinina superiores a 177 $\mu\text{mol/l}$ (siendo los valores normales de 44-106 $\mu\text{mol/l}$). Por el contrario, ninguno de los 32 pacientes que sí recibieron la pauta nefroprotectora alcanzó tales cifras de creatinina en suero.

La administración simultánea de probenecid se ha asociado con la aparición de efectos adversos (náuseas, vómitos, cefalea, fiebre, enrojecimiento) en un 56% de los pacientes. Este hecho se debe probablemente a la parte sulfonilo de la molécula de probenecid, remitiendo los síntomas al administrar antihistamínicos y esteroides. La administración concomitante de probenecid y la rehidratación salina no altera la farmacocinética del cidofovir siempre que éste se administre a dosis no excesivamente elevadas (10). En caso contrario, aumentará la concentración sérica del cidofovir, puesto que parece que el probenecid bloquea su secreción tubular activa. La administración de probenecid provoca además interacciones con ciertos fármacos, como la zidovudina, disminuyendo su aclaramiento, por lo que se recomienda disminuir la dosis de esta última.

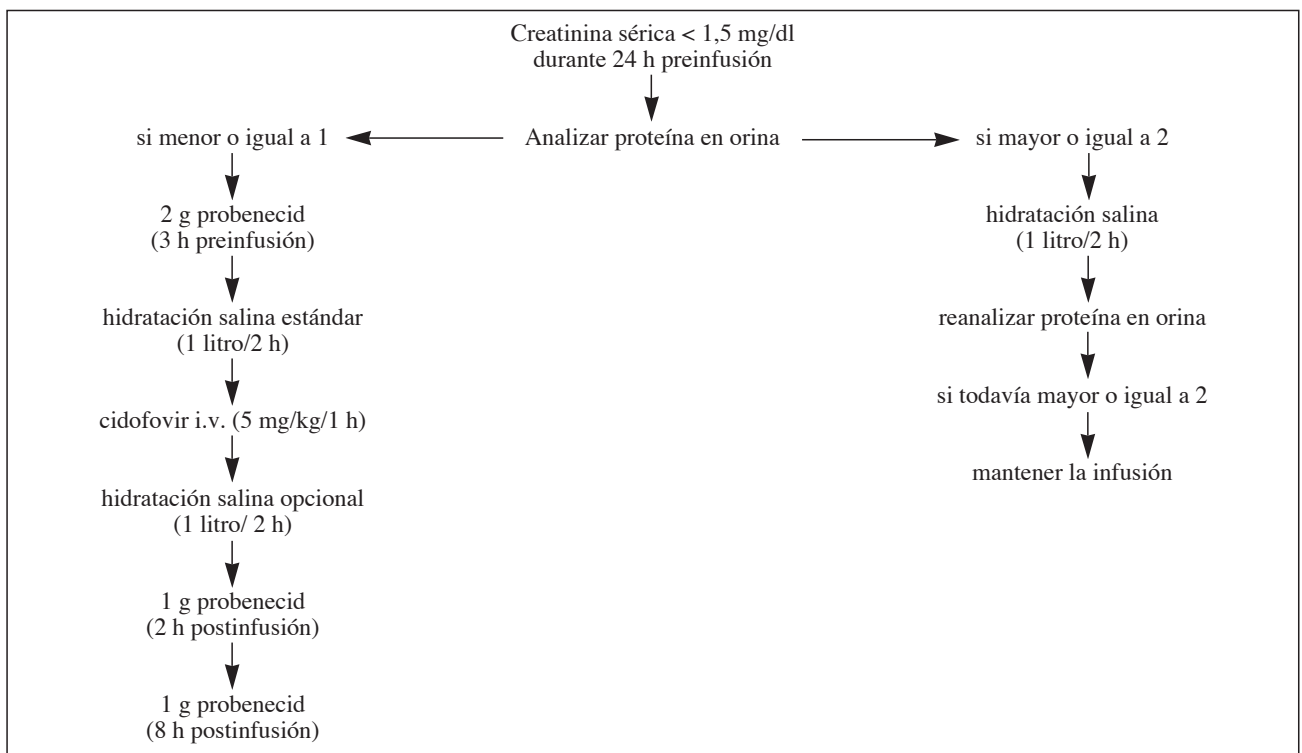


Figura 2.—Algoritmo para la infusión de cidofovir.

EFICACIA CLÍNICA

Lalezari JP et al (6), en un estudio multicéntrico, randomizado y controlado administraron dosis de cidofovir de 5 mg/kg cada semana durante quince días, y luego la misma dosis cada dos semanas, a 48 pacientes afectados de SIDA con retinitis periférica por CMV en estadio inicial, no tratada previamente. Los pacientes se dividieron en dos grupos según recibieran el tratamiento de forma inmediata o tardía. Se administró concomitantemente probenecid y suero salino a las dosis que ya han sido comentadas con anterioridad. El tiempo medio (IC 95%) de progresión de la retinitis (definida como la aparición de una nueva lesión o el avance de una ya existente y evaluada mediante fotografías de la retina) fue de 120 días en el primer grupo (tratamiento inmediato) y de 22 días en el segundo (tratamiento tardío). La diferencia fue estadísticamente significativa ($p < 0,0001$). Los efectos adversos más serios fueron neutropenia (15%) y proteinuria (12%), si bien ambos resultaron asintomáticos.

El grupo de investigación americano para el SIDA, en colaboración con el grupo de ensayos clínicos de dicha patología, llevó a cabo un ensayo clínico controlado, multicéntrico y aleatorizado en fase II/III, centrándose en las complicaciones oculares que se producen en este síndrome. Se incluyeron 64 pacientes afectados de SIDA con pequeñas lesiones de retinitis periférica por CMV, previamente no tratada, a los que se dividió en tres grupos. El primer grupo sólo recibió tratamiento cuando la retinitis hubo progresado (tardío), mientras que el segundo y el tercero recibieron una terapia de inducción con cidofovir a razón de 5 mg/kg una vez por semana durante quince días; en el segundo grupo se administró una dosis de mantenimiento de 3 mg/kg/15 días (dosis baja), mientras que en el tercer grupo, la dosis fue de 5 mg/kg/15 días (dosis alta). Para minimizar la nefrotoxicidad del cidofovir se administró probenecid e hidratación a los pacientes. El tiempo medio de progresión de la retinitis en el grupo de dosis baja fue de 64 días, mientras que en el grupo de terapia tardía el tiempo fue de 21 días ($p = 0,052$). El tiempo en el grupo de dosis alta no se alcanzó, mientras que en el grupo de terapia tardía el tiempo fue de 20 días ($p = 0,0017$). Se observó una relación directa entre la dosis administrada de cidofovir y la nefrotoxicidad medida en términos de proteinuria (14).

Un estudio de dosis-respuesta realizado con 100 pacientes afectados de SIDA ($CD4+ < 6 \text{ células}/\mu\text{l}$) y con retinitis

recurrente por CMV o intolerantes a ganciclovir o foscarnet, fueron divididos en dos grupos a los que se administró cidofovir 5 mg/kg/semana durante dos semanas seguido de 5 mg/kg (dosis alta) o 3 mg/kg (dosis baja) cada 15 días. Los pacientes recibieron tratamiento concomitante con probenecid e hidratación salina para disminuir la toxicidad renal. El tiempo medio (IC 95%) de progresión de la retinitis fue de 115 días en el primer grupo, mientras que en el grupo de dosis baja, éste fue de 49 días, siendo la diferencia estadísticamente significativa (10).

CONCLUSIÓN

Como ya ha quedado patente, la retinitis por CMV es una patología que afecta con especial prevalencia a los individuos con SIDA. Actualmente el tratamiento farmacológico de esta patología lo constituyen el ganciclovir y el foscarnet. En la tabla 1 se resumen los fármacos y pautas posológicas habitualmente utilizadas junto a las innovadoras, entre las que se incluye la del cidofovir.

El cidofovir se muestra eficaz en retrasar la progresión de la enfermedad: posee una buena actividad anti-CMV, una vida media elevada y una eficacia clínica óptima. Por todo ello, y a pesar de que todavía faltan ensayos comparativos entre los fármacos tradicionales y el cidofovir, éste constituye una alternativa prometedora en el tratamiento de la retinitis por CMV, debido fundamentalmente a una serie de puntos (15):

A. No induce resistencias, debido a que es fosforilado por las quinasas celulares y no por las virales como sucede con el ganciclovir.

B. No precisa un número tan elevado de administraciones. El número de administraciones en la terapia de mantenimiento es de dos veces al mes para cidofovir, mientras que se eleva a 42 en el mismo período de tiempo para los fármacos tradicionales. Esto representa un ahorro económico importante, así como una mayor comodidad para el paciente.

C. No requiere un acceso central para su administración, con lo que se disminuye el riesgo de complicaciones relacionadas con el catéter.

D. Se asocia a unos efectos secundarios controlables si se siguen tres premisas básicas:

1. Apropiada selección de pacientes. El cidofovir estaría contraindicado en pacientes que ya reciben fár-

Tabla 1. Pautas posológicas en el tratamiento de la retinitis por CMV

Fármaco	Vía administración	Inducción	Mantenimiento
Ganciclovir	Intravenosa	5 mg/kg/12 h $\times$ 2-3 sem	5 mg/kg/24 h
Ganciclovir	Oral	no indicado	1 g/ 8 h
Ganciclovir	Intravítrea	400 μg 2 veces/sem $\times$ 2 sem	400 μg /sem
Ganciclovir	Implante	1 μg /hora	1 μg /hora (cambiar cada 6 meses)
Foscarnet	Intravenosa	90 mg/kg/12 h $\times$ 2-3 sem	90-120 mg/kg/24 h
Foscarnet	Intravítrea	2.400 μg 2 veces/sem $\times$ 2 sem	2.400 μg /sem
Cidofovir	Intravenosa	5 mg/kg/sem $\times$ 2 sem	5 mg/kg/2 sem

macos nefrotóxicos o en pacientes con una insuficiencia renal de base [creatinina sérica > 1,5 mg/dl, aclaramiento de creatinina $\leq$ 55 ml/min y/o proteinuria $\geq$ 2 (equivalente a $\geq$ 100 mg de proteína urinaria/día)].

2. Ajuste al régimen de dosificación indicado. Se ha de procurar no sobrepasar la dosis de 5 mg/kg/2 semanas, administrar 4 g de probenecid e hidratar convenientemente con suero salino.

3. Monitorización estricta y continua de la función renal, mediante la determinación de proteína en orina y de la creatinina sérica dentro de las 48 horas siguientes a la infusión.

BIBLIOGRAFÍA

1. Monto Ho. Citomegalovirus. En: Mandell, Douglas y Bennet. Enfermedades Infecciosas. Principios y Práctica. 4.^a ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 1997; 1513-27.
2. Cytomegalovirus. En: Collier L and Oxford J. Human Virology. New York: editorial Oxford University press; 1996; 201-5.
3. Jacobson MA, Zegans M, Pavan PR, et al. Cytomegalovirus retinitis after initiation of highly active antiretroviral therapy. *Lancet* 1997;349:1443-5.
4. Mortality in patients with the acquired immunodeficiency syndrome treated with either foscarnet or ganciclovir for cytomegalovirus retinitis. Studies of the Ocular Complications of AIDS Research Group, in collaboration with the AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med* 1992;326:213-20.
5. Bronson JJ, Ghazzouli I, Hitchcock MJ, Webb RR 2d, Martin JC. Synthesis and antiviral activity of the nucleotide analogue (s)-1-[3-hydroxy-2-(phosphonylmethoxy)propyl]cytosine. *J Med Chem* 1989;32:1457-63.
6. Lalezari JP, Stagg RJ, Kuppermann BD, Holland GN, Kramer F, Ives DV, et al. Intravenous cidofovir for peripheral cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. *Ann Intern Med* 1997;126:257-63.
7. Kuppermann BD. Therapeutic options for resistant cytomegalovirus retinitis. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1997; 14 (suppl 1):S13-S21.
8. Hardy WD. Management strategies for patients with cytomegalovirus retinitis. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1997; 14 (suppl 1):S7-S12.
9. Cundy KC, Petty BG, Flaherty J, et al. Clinical pharmacokinetics of cidofovir in human immunodeficiency virus-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:1247-52.
10. Lea AP, Bryson HM. Cidofovir. *Drugs* 1996;52:225-230.
11. Aduma P, Connelly MC, Srinivas RV, et al. Metabolic diversity and antiviral activities of acyclic nucleoside phosphonates. *Mol Pharmacol* 1995;47:816-22.
12. Lalezari JP, Drew WL, Glutzer E, James C, Miner D, Flaherty J, et al. (S)-1-[3-hydroxy-2-(phosphonylmethoxy)propyl]cytosine (cidofovir): results of a phase I/II study of a novel antiviral nucleotide analogue. *J Infect Dis* 1995;171:788-96.
13. Polis MA, Spooner KM, Baird BF, Manischewitz J, Jaffe HS, Fisher PE, et al. Anticytomegaloviral activity and safety of cidofovir in patients with human immunodeficiency virus infection and cytomegalovirus viruria. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:882-6.
14. Parenteral cidofovir for cytomegalovirus retinitis in patients with aids: the HPMPC peripheral cytomegalovirus retinitis trial. *Ann Intern Med* 1997;126:264-74.
15. Lalezari JP, Kuppermann BD. Clinical experience with cidofovir in the treatment of cytomegalovirus retinitis. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1997; 14 (suppl 1):S27-S31.