

## TERAPÉUTICA

### Inhibición *in vitro* del VIH-1 mediante una combinación de delavirdina (U-90152) con el inhibidor de la proteasa U-75875 o el interferón- $\alpha$

Pagano PJ, Chong K-T. *In vitro* inhibition of human immunodeficiency virus type 1 by a combination of delavirdine (C-90152) with protease inhibitor U-75875 or interferon- $\alpha$ . *J Infect Dis* 1995; 171:61-67.

Se ha evaluado *in vitro* la actividad de la delavirdina (bisheteroarilpiperazina, U-90152), un inhibidor de la transcriptasa inversa del VIH-1, no nucleósido, en una combinación de dos fármacos, el interferón- $\alpha$  humano recombinante (IFN- $\alpha$ ) o el inhibidor de la proteasa peptidomimético U-75875, frente a la replicación del VIH-1. El crecimiento vírico se determinó en una línea de células CD4<sup>+</sup> (H9) infectadas por el VIH<sub>III</sub>, y en células mononucleares de sangre periférica humana infectadas por el aislado clínico del VIH, JRCSF. Se observó sinergismo farmacológico, estimado mediante el método del índice de combinación y el método de Pritchard y Shipman, cuando la delavirdina estaba combinada con el U-75875 o con el IFN- $\alpha$  en un determinado rango de concentraciones del fármaco (delavirdina: 0,001, 0,003, 0,01, 0,03  $\mu$ M; U-75875: 0,01, 0,03, 0,1, 0,3, 1,0  $\mu$ M; IFN- $\alpha$ : 2, 6, 17 y 50 ó 10, 30, 100 y 300 UI/ml). Estas combinaciones no demostraron antagonismo farmacológico detectable ni citotoxicidad. Estos datos de sinergismo *in vitro* apoyan la utilización potencial de la delavirdina con otro inhibidor de la proteasa o con el IFN- $\alpha$  en pacientes con SIDA.

La selección rápida de cepas resistentes a los antirretrovíricos está limitando, de forma importante, la eficacia de la terapéutica mediante el uso de agentes antirretrovíricos de forma única, por lo que la terapia combinada va ganando terreno.

En este sentido se inscribe este trabajo en que se combinan un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa [derivados de la bisheteroarilpiperacina (BHAP)] atevirdina y delavirdina, con un inhibidor de la proteasa y un interferón- $\alpha$ .

Los autores describen una inhibición sinérgica de la replicación del VIH-1 en cultivos celulares tratados con una combinación de delavirdina y un inhibidor de la proteasa o IFN- $\alpha$ . La sinergia se observó tanto usando como substrato la línea celular H9, como en mononucleares de sangre periférica. No se observó ningún efecto tóxico sobre las células, por lo que la sinergia antivírica no es debida a efectos adversos sobre la proliferación celular.

Los inhibidores de la transcriptasa inversa y los de la proteasa actúan sobre un punto específico de la replicación

vírica pero, sin embargo, el interferón- $\alpha$  induce distintos efectos biológicos sobre la célula huésped. Además, el interferón- $\alpha$  posee un efecto antivírico basado en su inhibición de la replicación vírica en diferentes momentos del ciclo, entrada, transcripción, ensamblaje y salida. Independientemente de su modo de acción, tanto el interferón como los inhibidores de proteasa muestran interacciones sinérgicas similares cuando se combinan con delavirdina *in vitro*. Por otra parte, el grado de sinergia observado es similar a estudios previos de los mismos autores, en que la combinación con ZDV y ddC.

Esta sinergia sería similar a la descrita entre otro inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa, nevirapine, con interferón- $\alpha$  en cultivos celulares. Sin embargo, no se había descrito ningún efecto sinérgico entre inhibidores de la proteasa y de la transcriptasa inversa no nucleósidos, aunque sí con varios nucleósidos como la ZDV, ddC y ddi.

El compuesto BHAP podría ser un anti-VIH importante, ya que su actividad antivírica difiere de otros no nucleósidos en que su resistencia se asocia con mutación en posición 236 (Pro a Leu), y ésta induce aumento de sensibilidad a otros no nucleósidos como nevirapine, piridinona y tiobenzimidazolona aun cuando presenten mutación en posición 181.

En cuanto a sus posibles aplicaciones clínicas, es importante señalar que las concentraciones que se han usado en el estudio que se describe pueden ser alcanzadas en pacientes. Por ello, y a la vista de los resultados *in vitro*, la eficacia de delavirdina en combinación con interferón- $\alpha$  o un inhibidor de la proteasa debería ser evaluada en ensayos clínicos.

R. Nájera Morrondo

Centro Nacional de Biología Celular y Retrovirus (CNBCR).  
Instituto de Salud Carlos III. Majadahonda. Madrid.

### Carga sérica del ARN del VIH-1 y genotipos víricos resistentes durante el tratamiento precoz con zidovudina

Loveday C, Kaye S, Tenant-Flowers M, et al. HIV-1 RNA serum-load and resistant viral genotypes during early zidovudine therapy. *Lancet* 1995; 345:820-724.

En once pacientes con enfermedad grave por VIH se ha valorado la respuesta del VIH-1 al tratamiento inicial con zidovudina (ZDV). Se cuantificaron las concentraciones séricas del VIH-1 y las mutaciones asociadas con la resistencia

a la ZDV, mediante métodos independientes de los cultivos. Durante el primer y segundo días de tratamiento, había un descenso en el ARN sérico del VIH-1 con una supresión máxima a los siete días, lo que sucedía en paralelo a los cambios en el antígeno sérico p24 (Ag p24). El ARN sérico comenzaba a volver a los niveles anteriores al tratamiento, a las pocas semanas. En la mayoría de los pacientes, el gen de la transcriptasa inversa (TI) del VIH desarrolló mutaciones asociadas a la resistencia a los fármacos a los pocos meses y, en un paciente, tan pronto como a los 25 días de tratamiento. Los cambios en el codón no fueron suficientes para explicar el rápido regreso de los niveles séricos del ARN del VIH-1, y sus modelos continuaron evolucionando después de que los pacientes dejaran de tomar la ZDV. Se discute el significado de estos hallazgos en relación con la limitación de la eficacia a largo plazo de la ZDV. El curso temporal de la dinámica de la carga vírica y de las respuestas de la TI a la ZDV es de particular importancia en las intervenciones a corto plazo, tales como en el embarazo.

Como recogen los autores, la ZDV puede inhibir la replicación vírica *in vitro*, produce una reducción transitoria de la carga vírica y conduce a mejorías clínicas de corta duración en pacientes con enfermedad sintomática.

La terapia con ZDV se asocia con la aparición de cepas con resistencia fenotípica demostrable *in vitro*, y cambios en el gen de la transcriptasa inversa en codones 41, 67, 70, 215 y 219, asociadas con resistencias de hasta cerca de 200 veces. La reciente descripción de la mutación en posición 210 hace que estos niveles de resistencia lleguen hasta 400 veces. El uso reciente de la ZDV en el embarazo para disminuir la transmisión materno-fetal muestra su eficacia en este contexto.

En este trabajo se estudian los cambios en la carga vírica y la evolución de las mutaciones asociadas con la resistencia a la ZDV, en una serie de pacientes con infección por VIH-1 avanzada, que fueron tratados con ZDV por primera vez.

A los pocos días del comienzo del tratamiento, se produjo una caída de 10 veces en los niveles de ARN en todos los pacientes, observándose el efecto a los 1-2 días y alcanzando la máxima caída a los siete días. Este efecto iba acompañado de la caída del antígeno p24 en la mayoría de los pacientes (7/11), lo que se debe sólo a la inhibición de la generación provírica; indicaría que el virus circulante y los antígenos víricos serían, con gran probabilidad, el producto de una población celular que produce virus con gran rapidez.

Debido al método empleado, que incluye un paso de adherencia mediada por gp120, no detecta más que ARN que se encuentra dentro del virión, lo que le confiere una buena correlación con los niveles de VIH-1 cultivado en plasma (probablemente una correlación más directa con virus infeccioso), y 2-3 logaritmos menor que los valores aportados por métodos de extracción inespecíficos.

Los autores observan una serie de fluctuaciones en los niveles de ARN plasmáticos que tratan de correlacionar con la presencia de mutaciones de resistencia, sin encontrar cambios suficientes que puedan explicar la rápida vuelta a niveles altos de ARN, por lo que tratan de buscar otras explicaciones.

Desde nuestro punto de vista, no interpretan el fenómeno dentro del concepto actual de los virus como cuasiespe-

cies, y por tanto los resultados de resistencia presentan poco valor. Deberían haberse obtenido clones en cada punto para poder valorar la presencia de subpoblaciones resistentes o sensibles.

No obstante, distingue cuatro fases en la acción de la ZDV; una primera, de caída temprana de la carga vírica, que supondría la fase de mayor eficacia. A las pocas semanas, comienza una fase de vuelta hacia el nivel inicial, y que la interpreta como «independiente de la resistencia», emitiendo la hipótesis de que podría representar una actividad alterada del fármaco en un compartimento o sitio del organismo. Se alcanzaría a las pocas semanas un nivel de meseta, que duraría meses y cuyo nivel sería aproximadamente el 50% del inicial, interpretado por los autores como «probablemente debido a inhibición de la transcriptasa inversa» con tendencia a elevarse, y que pudiera deberse al desarrollo de resistencias a lo largo del tiempo. Finalmente, una subida hacia los niveles iniciales, al suspender el tratamiento.

La existencia de resistencias naturales no es considerada más que marginalmente, basado en trabajos iniciales. El concepto de cuasiespecies no es considerado por los autores, por lo que el mayor valor del trabajo son las observaciones de la carga vírica en distintos momentos de la evolución de los pacientes.

R. Nájera Morrondo

Centro Nacional de Biología Celular y Retrovirus (CNBCR).  
Instituto de Salud Carlos III. Majadahonda. Madrid.

### Tratamiento con itraconazol de la histoplasmosis diseminada en los pacientes con SIDA

Wheat J, Hafner R, Korzun AH, et al. Itraconazole treatment of disseminated histoplasmosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1995; 98:336-342.

Propósito. La anfotericina B ha sido el tratamiento de elección para la histoplasmosis diseminada en los pacientes con SIDA. Los agentes antifúngicos por vía oral serían bien recibidos como alternativa al tratamiento estándar de la histoplasmosis diseminada en los casos menos graves. El propósito de este estudio es valorar la eficacia y seguridad del tratamiento con itraconazol en los pacientes con SIDA e histoplasmosis diseminada.

Pacientes y métodos. Éste es un ensayo multicéntrico, prospectivo, abierto, no randomizado, llevado a cabo en hospitales universitarios del Grupo de Ensayos Clínicos sobre el SIDA. Todos los pacientes tenían el SIDA y presentaban primeros episodios de histoplasmosis diseminada. Se excluyeron los pacientes con afectación en el Sistema Nervioso Central o con manifestaciones clínicas severas. Los pacientes fueron tratados con itraconazol por vía oral, 300 mg dos veces al día durante tres días y, después, con 200 mg dos veces al día durante doce semanas. Las principales medidas