

9. Wain-Hobson S. Virological mayhem. Nature 1995;373:102.
10. Coffin JM. HIV polulation dynamics *in vivo*: implications for genetic variation, pathogenesis, and therapy. Science 1995; 267:483-489.
11. Short N. A fight to the death. Nature Med 1995;1:122-124.
12. Weiss RA Preventing progression to AIDS. Int Antiviral News 1995;3:51-52.
13. Jong MD, Schuurman R, Lange J, et al. Replication of a pre-existing resistant HIV-1 subpopulation *in vivo* after introduction of a strong selective drug pressure. Antiviral Therapy 1996;1:33-41.
14. Lech WJ, Wang G, Yang YL, et al. *In vivo* sequence diversity of the protease of human immunodeficiency virus type 1: presence of protease inhibitor-resistant variants in untrated subjects. J Virol 1996;70:2.038-2.043.
15. Mellors JW. Prognostic values of viral load determinations. 3rd. Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. Washington. January 28, February 2. 1996;S22:174.
16. Iversen AK, Schafer RW, Wehrly K, et al. Multidrug-resistant human immunodeficiency virus type 1 strains resulting from combination antiretroviral therapy. J Virol 1996;70:1.086-1.090.
17. St. Clair MH, Martin JL, Tudor-Williams G, et al. Resistance to DDI and sensitivy to AZT induced by a mutation in HIV-1 reverse transcriptase. Science 1991;253:1.557-1.559.
18. Larder BA. 3'-Azido-3'-deoxythymidine resistance suppressed by a mutation conferring human immunodeficiency virus type 1 resistance to nonnucleotide reverse transcriptase inhibitors. Antimicrob Agents Chemother 1992;36:2.664-2.669.
19. Gu Z, Gao Q, Faust EA, et al. Possible involvement of cell fusion and viral recombination in generation of human immunodeficiency virus variants that display dual resistance to AZT an 3TC. J Gen Virol 1995;76:2.601-2.605.
20. Goulden MG, Cammack N, Hopewell PL, etal. Selection *in vitro* of an HIV-1 variant resistant to both lamivudine (3TC) and zidovudine. AIDS 1996;10:101-115.
21. Nijhuis de Jong D, van Leeuwen, et al. The rise in HIV-1 RNA load during 3TC/AZT combination therapy is associated with the selection of viruses resistant to both 3TC an AZT. 3rd. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Washington, January 28, February 1, 1996. Session 6,7:54.

SS.4.3. Monoterapia con análogos de nucleósidos

J. Juega Puig
Servicio de Medicina Interna.
Complejo Hospitalario «Juan Canalejo». SERGAS
A Coruña.

La pandemia mundial de infección por VIH ha desencadenado un esfuerzo sin precedentes en los campos etiológicos, epidemiológicos y, por supuesto, de tratamiento de la enfermedad. La cronología es lo suficientemente expresiva y así con los primeros casos descritos a finales de 1981, se determina el agente etiológico en 1983 y ya en 1985 se demuestra actividad frente al VIH de la zidovudina (ZDV) que se comercializa en 1987. Desde entonces, el arsenal de fármacos con actividad anti-VIH, al menos *in vitro*, ha crecido sin cesar contribuyendo sin duda al incremento de sobrevivencia y calidad de vida de los pacientes afectados. Muchos de estos fármacos no han confirmado su eficacia y sólo se ha podido frenar la replicación del VIH

mediante la inhibición de dos enzimas, que son la transcriptasa inversa y la proteasa. En el momento actual disponemos de dos tipos de fármacos inhibidores de la transcriptasa inversa, unos que son análogos de los nucleósidos y otros no nucleósidos en fase de experimentación. La eficacia de estos fármacos viene limitada en gran parte por el desarrollo de resistencias del VIH ante los antirretrovíricos lo cual sucede con gran rapidez en el caso de los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (dos a cuatro semans) y los inhibidores de la proteasa (doce semanas), con el inconveniente añadido de la resistencia cruzada entre ambos, por lo que en principio no se contempla su utilización como monoterapia, constituyendo eso sí una de las opciones más esperanzadoras en las diversas pautas de tratamiento de combinación. Así pues, el tratamiento con monoterapia se centra en los inhibidores análogos de los nucleósidos de la transcriptasa inversa (NART), de los cuales disponemos de cuatro en el momento actual. Por oden de aparición son ZDV, la didanosina (DDI), la zalcitabina (DDC), todos ellos de uso aprobado en nuestro país y la stavudina (D4T), comercializad en EE.UU. en 1994 y disponible en nuestro medio para ensayos clínicos. Todos ellos actúan inhibiendo la transcriptasa inversa cuya misión es la síntesis de ADN provirico monocatenario a partir del ARN vírico y luego convertir el ADN monocatenario en ADN bicatenario. Se adminsitran por vía oral y tienen diversos efectos secundarios, que se sumarizan en la tabla 1.

TABLA 1
Dosis y efectos secundarios de los antirretrovíricos

	Dosis	Efectos secundarios
ZDV	500-600 mg	Anemia, neutropenia, náuseas
DDI	400 mg	Pancreatitis
DDC	2,25 mg	Neuropatía, úlceras orales, rash
D4T	En estudio	Neuropatía

Difieren en el mecanismo de acción intracelular y el patrón de resistencias, lo que unido al diferente perfil de toxicidad, hace que puedan utilizarse de manera alternativa en caso de intolerancia o pérdida de eficacia, lo mismo que de manera combinada. Actualmente sabemos que la monoterapia con un antirretrovirico es capaz de retrasar la progresión de la enfermedad, con repercusión positiva en la calidad de vida de los afectados. Sin embargo, la eficacia está limitada en el tiempo, (seis meses-dos años), dependiendo del estadio evolutivo de la enfermedad. Ello ha motivado críticas y descalificaciones, muchas veces sensacionalistas, especialmente después del estudio lo que no debe hacernos olvidar que múltiples estudios y ensayos clínicos han puesto en evidencia la eficacia de estos fármacos y que podemos resumir así: 1) los análogos de los nucleósidos reducen la mortalidad y progresión de la enfermedad, independientemente del número de CD4. 2) Elevan el promedio de CD4 y disminuyen la carga vírica en la mayoría de los enfermos. 3) La ZDV disminuye de forma clara la aparición de demencia asociada a SIDA y reduce significativamente la tasa de transmisión materno-fetal de la infección (del 25% al 8%). En la actualidad parece razonable iniciar monoterapia en estadios precoces de la enfermedad con CD4 entre 300-500/mm³ (aunque muchas autoridades preconizan trata-

miento inicial de combinación, especialmente ante elevación de carga vírica), dejando el tratamiento con dos o más antirretrovíricos para casos con mala evolución con monoterapia o los que en el momento del diagnóstico presentan cifras de CD4 entre 150-200/mm³, ya que es presumible una rápida aparición de resistencias con monoterapia. La mayoría de los profesionales administran ZDV en pacientes con recuentos de CD4< 500/mm³ estén o no asintomáticos. Por el momento, el DDI ha demostrado su eficacia como monoterapia alternativa en estudios controlados y así fue beneficioso el cambio a DDI en pacientes tratados con ZDV durante más de 16 semanas con intolerancia y/o deterioro. El DDC es otra posibilidad como monoterapia, aunque su mayor utilidad parece en combinación con ZDV. A la espera de resultados definitivos. El d4T puede ser una alternativa interesante, avalado por su baja toxicidad y sinergia con DDI y DDC.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Concorde Coordinating Committee. MRC/ANRS randomized double-blind controlled trial of immediate and deferred zidovudine in symtomp free HIV infection. Lancet 1994; 343:871-881.
Connor EM, Sperling RS, Celber R, et al. Reduction of mother-to-infant trasmission of HIV-1 with zidovuine treatment. N Engl J Med 1994; 331:173-180.
Cooper Da, Gatell JM, Kroon S, et al. Zidovudine in persons with asymptomatic and CD4 cell counts greater than 400 per cubic milimeter. N Engl J Med 1993; 329:297-303.
Fischl MA, Richman DD, Griego MH, et al. The efficacy of azidothymide (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex: A double-blind placebo-controlled trial. N Engl J Med 1987; 317:192-197.
Fischl MA, Stanley K, Collier AC, et al. Combination and monotherapy with zidovudine and zalcitabine in patients with advanced HIV disease. Ann Intern Med 1995; 122:24-32.
Gatell JM, Miró JM. Tratamiento antiretroviral: ¿estamos entrando o saliendo del túnel? Med Clin (Barcelona) 1995; 104:622-625.
Khan JO, Lagakos SW, Richmann DD, et al. A contolled trial comparing continued zidovudine with didanosine in human immunodeficiency virus infection. N Engl Med 1992; 327:581-587.
Volberdin PA, Fischl MA. Strategies for antiretroviral therapy in adult HIV disease. En: Broder S, Merigon T, Bolognesi D, eds. Textbook AIDS. Medicine Baltimore: Williams and Wilkins 1994; 773-793.
Yarchoan R, Lietzau JL, Nguyen BY, et al. A randomized pilot study of alternanting of simultaneous zidovudine and didanosine therapy in patients with symptomatic human immunodeficiency infection. J Infect Dis 1994; 169:9-17.

SS.4.4. Biterapia con análogos de nucleósidos

M. Leal Noval
Grupo Estudio Hepatitis Vírica y SIDA. Hospital Universitario «Virgen del Rocío». Sevilla.

La experiencia acumulada en los últimos años con el uso de zidovudina (ZDV) en régimen de monoterapia, obtenida tanto de los ensayos clínicos como de la experiencia asistencial, ha puesto de manifiesto que el efecto de este

fármaco es transitorio; aunque las razones de este hecho no están completamente dilucidadas, existe cada vez mayor consenso en atribuirle mayoritariamente a la selección de cuasiespecies víricas con genotipos que confieren disminución de sensibilidad a ZDV (*resistencia vírica*). Otros mecanismos tales como la incapacidad o agotamiento de la célula huésped para trifosforilar el profármaco, también podrían desempeñar un papel relevante en la pérdida de esta eficacia (*resistencia vírica*).

Los efectos limitados de ZDV condujeron a partir de 1993 a buscar nuevas estrategias terapéuticas combinando antirretrovíricos. Al menos desde el punto de vista teórico, lo que se pretende con la coterapia es:

- 1º) Conseguir un efecto sinérgico o aditivo sobre la replicación del VIH-1.
 - 2º) Disminuir la toxicidad de los fármacos al permitir la administración de dosis menores de cada uno de ellos.
 - 3º) Prevenir o retrasar el desarrollo de resistencia vírica.
- La estrategia de combinación más ampliamente estudiada hasta ahora y de la que se dispone de mayor experiencia es la que combina dos análogos de nucleósidos: ZDV+DDI, ZDV+3TC y ZDV+DDC. Desde el punto de vista molecular, las dos primeras combinaciones resultan particularmente atractivas ya que modelos *in vitro* han desmostrado que la generación de resistencia a DDI (Leu⁷⁴Val) o 3TC (Met¹⁸⁴Val) pueden revertir el fenotipo de resistencia a ZDV; no se conoce, sin embargo, si este hecho puede tener relevancia en la clínica. Otras razones de orden farmacológico para el uso de estas combinaciones son: a) la tolerancia por parte del paciente es aceptable; b) la administración conjunta no altera la biodisponibilidad de las sustancias implicadas; c) las dianas celulares requeridas para la trifosforilización de los profármacos (forma activa del medicamento) son diferentes: ZDV es metabolizada preferentemente en células activadas, mientras que DDI y DDC lo son en células en estado quiescente; así, al menos desde un punto de vista teórico, la combinación de ZDV con estos análogos de nucleótidos depararía un mayor espectro de actividad, bloqueando la retrotranscripción, y en consecuencia la formación de provirus, en las células huésped con independencia de su grado de activación. En el momento actual está demostrado que cualquiera de estas combinaciones, adminsitradas a pacientes previamente no expuestos a antirretrovíricos, depara un bloqueo de la replicación vírica y un incremento del número de células CD4+ más marcado y prolongado que cuando se administra ZDV en régimen de monoterapia (tabla 1).

TABLA 1
Efecto de diferentes combinaciones con análogos de nucleósidos

Tratamiento	Reducción ARN-VIH (log ₁₀)	Aumento CD4 ⁺ /µl	Duración respuesta
ZDV	0,3-0,7	25	6 meses
ZDV+DDI/ZDV+DDC	1	50	>12 meses
ZDV+3TC	1,5	75	> 12 meses

Como ya se ha comentado, uno de los objetivos que pretende la terapia de combinación es impedir o retrasar el desarrollo de resistencia, propiciando un efecto más mar-

cado y duradero sobre la replicación vírica. En la actualidad está probado en estudios realizados sobre pacientes *virgenes* que la combinación ZDV+DDI no previene el desarrollo de genotipo de resistencia a ZDV, aunque sí podría retrasarla a DDI; de forma opuesta, la combinación ZDV+3TC parece retrasar la resistencia a ZDV pero no a 3TC. Aunque la dinámica y significado de la resistencia vírica a los análogos de nucleósidos administrados en combinación necesita precisarse mejor, se ha especulado que la terapia de combinación podría seleccionar cuasiespecies corrientes con múltiples mutaciones en la región del gen *pol* que codifica para la polimerasa vírica, volviendo la enzima menos efectiva y en consecuencia deparando viriones defectuosos para la replicación (terapia convergente).

Dos estudios recientes (ACTG175 y Delta), comunicados en Congresos, han demostrado que la coterapia con análo-

gos de nucleósidos (ZDV+DDx), en relación con monoterapia, tiene un impacto clínico. En sujetos *virgenes*, el estudio ACTG175 (sujetos asintomáticos con un recuento medio de CD4 de 370 cel/µl) la mortalidad y progresión clínica fueron más elevadas en los pacientes que recibieron monoterapia con ZDV frente a la combinación ZDV+DDI ó ZDV+DDC, aunque no se llegó a alcanzar significación estadística; sin embargo, cuando se consideró de forma combinada progresión clínica y inmunológica las diferencias a favor de las combinaciones fueron estadísticamente significativas. A similares conclusiones ha llegado el estudio Delta 1 realizado en sujetos sintomáticos con un recuento medio de CD4+ de 210 cel/µl. Aunque la combinación ZDV+3TC resulta muy atractiva por su marcado efecto sobre la replicación vírica, aún no disponemos de suficiente información sobre su impacto en la prevención de la progresión y aumento de la supervivencia.

CÓMO, CUÁNDO Y HASTA CUÁNDO ESTABLECEMOS EL TRATAMIENTO NUTRICIONAL EN LOS PACIENTES CON VIH/SIDA

Moderador: Víctor García Mayor

SS.5.1. Alimentación del paciente con VIH/SIDA

A. J. Pérez de la Cruz

Hospital «Virgen de la Nieves». Granada.

La escueta reseña que a continuación se expone podíamos resumirla en una única conclusión: *“El soporte nutricional en la infección VIH-SIDA debe de ser considerado como una terapéutica precoz”*.

Resulta evidente que uno de los problemas más serios que presentan los enfermos portadores del SIDA es la alteración del estado nutricional, siendo precisamente esta desnutrición uno de los factores que empeoran el pronóstico, y en ocasiones se encuentra una clara correlación entre la mortalidad y el grado de desnutrición, de modo que ésta se convierte en un marcador de la progresión de la enfermedad.

Esta desnutrición es de tipo mixto, es decir es una malnutrición protein-calórica (MPC), caracterizada por pérdida de peso, depleción de la masa muscular, disminución del pliegue del tríceps, de la circunferencia del brazo y de los marcadores biológicos. En muchas ocasiones, la MPC es una fuente de morbilidad tal, que puede incluso *dominar el cuadro clínico*, y en otras ser un factor determinante de la calidad de vida de los pacientes.

La malnutrición del SIDA a menudo es conocida con el nombre de *wasting syndrome*, considerando a este cuadro como una de las formas más severas de malnutrición, en la que se establece un círculo vicioso entre desnutrición-descenso de función inmune-desnutrición.

El *wasting syndrome* se puede definir como la pérdida involuntaria de peso, acompañada de diarrea crónica (2 o más deposiciones diarreicas al día durante más de 30 días) y fiebre (durante más de 30 días), en ausencia de otra enfermedad intercurrente que justifique los síntomas.

Las medidas rutinarias para valorar la situación nutricional de los pacientes con SIDA son las utilizadas en otras patologías e incluyen el peso actual, usual e ideal, el porcentaje de pérdida de peso, las mediciones antropométricas (pliegues tricipital y otros), circunferencia muscular del brazo, índice creatinina/altura, 3- Metilhistidina, etc. Las proteínas viscerales están por definición disminuidas en casos avanzados, con descenso de albúmina, transferrina, prealbumina, y proteína transportadora del retinol entre otras, siendo especialmente sensible la albúmina como marcador de desnutrición crónica, a veces modificable por la expansión del agua extracelular.

El listado de parámetros disponibles para la valoración de la situación nutricional es interminable y sería extremadamente prolija su enumeración, pero a efectos prácticos los

comentados en el párrafo anterior son suficientes para aproximarnos a la realidad de la situación nutritiva de estos enfermos.

CAUSAS DE LA DESNUTRICIÓN EN EL SIDA

La desnutrición en el SIDA es de origen multifactorial e incluye:

- Disminución de ingesta.
- Malabsorción.
- Infecciones oportunistas.
- Fiebre.
- Lesiones del sistema nervioso central (SNC).
- Alteraciones inmunitarias.
- Tumores sobreañadidos.
- Fármacos.
- Factores psicológicos.
- Enteropatía por SIDA.

La asociación de varios de los factores expuestos es obligada en estadios finales del proceso.

OBJETIVOS DEL SOPORTE NUTRICIONAL

Los objetivos del soporte nutricional son: preservar la masa magra corporal, mantener los niveles adecuados de todos los nutrientes y minimizar los síntomas de la malabsorción.

PREMISAS BÁSICAS DEL SOPORTE NUTRICIONAL ARTIFICIAL

- 1) Las ventajas de la nutrición parenteral frente a la enteral no han sido totalmente esclarecidas.
- 2) La ventaja de la nutrición enteral (NE) frente a la parenteral incluye unos costes menores y el restablecimiento de la morfología gastrointestinal.
- 3) La NE por sonda debe ser considerada en casos de anorexia, caquexia y pérdida de peso idiopática.

CÁLCULO DE NECESIDADES NUTRITIVAS

Al menos en teoría, el método más correcto es la calorimetría indirecta y la aplicación de la ecuación de Weir o Consolacio.

Si no es posible, se puede utilizar entonces la ecuación de Harris-Benedict e incrementarla entre un 30%-40% o bien de acuerdo al índice de estrés correspondiente a la patología asociada en cada momento.

En situaciones compensadas se estiman unas necesidades calóricas de entre 30-40 kcal/kg y entre 1-1,5 g de proteínas/kg/día, pudiéndose incrementar en caso de necesidad.