

el SIDA. El panorama presentado no fue optimista, ya que puso de relieve las graves dudas surgidas en la comunidad científica sobre las bases teóricas en que se basan los ensayos en marcha, y la decisión de suspenderlos y de centrarse en estudios que confirmaran su eficacia, tomada por el Grupo de Trabajo sobre Vacunas de VIH de los Institutos Nacionales de Salud (NIH) de EE.UU. Presentó los principales problemas encontrados con los diferentes tipos de vacunas en marcha, y las perspectivas que ofrecen otras como las de virus atenuados y las de ADN desnudo. Recordó que, no obstante, en octubre de 1994 la OMS decidió continuar los ensayos en gran escala con vacuna de biocine basada en el componente gp120, en Tailandia como país de alta incidencia cuyo gobierno solicitó estar incluido. Por otra parte, llamó la atención también sobre la profunda pugna económica y conceptual existente entre el mundo desarrollista y algunos grupos que abogan por modelos alternativos que promuevan la autosuficiencia regional para satisfacer las necesidades humanas básicas. Estos desacuerdos dificultan, gravemente la lucha contra la enfermedad que mientras tanto sigue extendiéndose por todo el mundo. Sólo un gran compromiso a escala mundial conseguirá frenarlo.

CONCLUSIONES

- 1) Necesidad de realizar un gran esfuerzo a nivel nacional e internacional, basado en la racionalidad y el interés común, para detener la difusión del VIH. En este esfuerzo juega un papel fundamental el desarrollo de la investigación científica sobre la patogenia de la enfermedad como orientadora del desarrollo de nuevas vacunas y de las actividades de lucha contra el VIH/SIDA.
- 2) La educación para la salud sigue siendo hoy el principal elemento de prevención en sus aspectos de educación afectivo sexual, de uso de drogas y de fomento de la solidaridad.

3) En nuestro país en particular hay que tener presente su relación con la drogadicción, y combinar las acciones que se realicen en ambos campos.

4) En este sentido es preciso potenciar la acción de los servicios de atención a drogodependientes, sobre todo en sus aspectos educativo-preventivos, y potenciar los programas de reducción de daños, sin olvidar el tratamiento integral en sus dos vertientes: rehabilitación de la dependencia y seguimiento de la seropositividad.

5) Iniciar precozmente la utilización de retrovíricos, basándose en marcadores virológicos e inmunológicos más que clínicos, y adoptar tratamientos combinados.

6) Mantener la vigilancia del uso de las Precauciones Universales no sólo en centros sanitarios, sino en la atención domiciliaria, tanto por familiares como por voluntarios, previamente asesorados por los profesionales respecto a conocimientos y habilidades.

7) Reconocer la importancia de la adolescencia, tanto por sus riesgos como por la oportunidad de este período como etapa fundamental para desarrollar la educación sobre VIH/SIDA, integrándola en la educación afectivo-sexual iniciada en la infancia que corrija estereotipos sexuales tradicionales y actuales, y que utilice metodologías participativas que faciliten la comunicación sobre el tema.

8) Establecer la atención a las personas infectadas en un marco de solidaridad y lucha contra la discriminación.

9) Valorar los esfuerzos de los grupos ciudadanos en su labor de apoyo a los afectados, y de educación de la población y de colectivos con riesgos especiales mediante su capacidad de acercamiento a los mismos.

10) Coordinar las actividades realizadas por las distintas Administraciones, organizaciones no gubernamentales y otros grupos con un enfoque comunitario que responda a las necesidades de la población y estimule la participación ciudadana.

P. Nájera

Escuela Nacional de Sanidad. Madrid.

REVISIÓN

Formulaciones lipídicas de anfotericina B

F. Laguna Cuesta

Servicio de Enfermedades Infecciosas. Centro de Investigación Clínica. Instituto de Salud Carlos III. Madrid

La anfotericina B continúa siendo el fármaco de elección en numerosas infecciones fúngicas invasivas. Sin embargo, al ser muy lipofílica y prácticamente insoluble en agua precisa para su administración por vía intravenosa su unión a deoxicolato como surfactante y a fosfato sódico como tampón, produciendo una solución micelar. La infusión de anfotericina B-deoxicolato (AB) ha de hacerse lentamente, suele ser mal tolerada y con numerosos efectos secundarios, principalmente toxicidad renal.

Una de las estrategias para reducir la toxicidad de AB ha sido la utilización de transportadores diferentes al deoxicolato. Los más utilizados son fosfolípidos, que de forma espontánea, al estar dispersos en agua, forman estructuras vesiculares, algunas esféricas, compuestas de agua rodeada de una o más bicapas de fosfolípidos. En cada capa las moléculas están estrechamente agrupadas y alineadas, de forma que el polo hidrofílico esté dirigido hacia el medio acuoso, y las cadenas de ácidos grasos hidrofóbicos componen el interior de la bicapa. La AB se sitúa en el interior de la bicapa, en la parte hidrofóbica.

La AB debe su potencial terapéutico y su toxicidad a su capacidad de unión al ergosterol de la membrana fúngica y al colesterol de las membranas celulares, produciendo la disrupción de la misma con escape de electrolitos y muerte celular. Por otro lado las dosis terapéuticas y tóxicas de la AB están muy próximas, por lo que la AB tiene un estrecho índice terapéutico. Las formulaciones lipídicas de AB reducen drásticamente la toxicidad en humanos y en animales, aumentando su índice terapéutico. Se cree que la menor toxicidad de las formulaciones lipídicas en animales y humanos está basada en que la AB en estas preparaciones tiene menor capacidad de adherirse a las células de mamíferos, y mantiene su afinidad por el ergosterol de los hongos. En estudios *in vitro* las formulaciones lipídicas no poseen más actividad antifúngica que la AB^{1,2}, indicando que el vehículo graso no confiere mayor capacidad lítica a la AB. La mayor eficacia de estas formulaciones viene dada por la posibilidad de usar dosis mayores y alcanzar mejores niveles terapéuticos en los tejidos.

INTERACCIONES DE LAS FORMULACIONES LIPÍDICAS DE ANFOTERICINA B IN VIVO

Las preparaciones lipídicas de AB difieren entre sí en cuanto a composición bioquímica, carga eléctrica, tamaño, estructura y cantidad de moles de AB incorporados en la molécula. Estas características modulan la distribución tisular y cualidades farmacocinéticas de las distintas preparaciones. Tras la administración por vía intravenosa las formulaciones lipídicas interactúan con diversas proteínas plasmáticas, como las opsoninas y las lipoproteínas de alta densidad (HDL). Las HDL captan moléculas de fosfolípidos de

la bicapa induciendo pérdida de adhesión de las moléculas restantes, desintegración de las estructuras lipídicas y secreción de la AB en la circulación. La adhesión de las opsoninas a la superficie de estos compuestos ya alterados, facilita su captura por las células del sistema reticulo-endotelial (SRE). La velocidad de aclaramiento por el SRE está condicionada por el tamaño de las vesículas lipídicas, por el grado de adhesión de las moléculas de fosfolípidos de la bicapa, por la carga eléctrica de las moléculas, y quizás por el grado de adsorción de las opsoninas³.

Aquellas formulaciones lipídicas de gran tamaño y que no posean un estructura compacta serán muy rápidamente aclaradas de la circulación tras su captura por el SRE. Dado su tamaño, también tendrán dificultad para llegar a zonas extravasculares donde se sitúan las infecciones. Por el contrario, formulaciones pequeñas y con la bicapa bien formada serán más lentamente aclaradas por el SRE, tendrán una vida media larga, y podrán extravasarse a través de los poros endoteliales e interactuar con las células tisulares⁴. Otras características importantes son la carga eléctrica y la composición lipídica de la bicapa. Formulaciones lipídicas cargadas negativamente tienen una vida media más corta. Por otro lado, si en la bicapa lipídica existe colesterol el liposoma es menos permeable y menos sensible a la degradación por intercambio de componentes de la bicapa con las HDL.

Las formulaciones lipídicas de AB suelen ser captadas por las células de SRE, principalmente de hígado y bazo, pero también por monocitos circulantes, macrófagos de médula ósea, ganglios linfáticos, macrófagos alveolares de pulmón, macrófagos de peritoneo, osteoclastos e histiocitos del tejido conectivo. La captura de los liposomas por las células del SRE se efectúa por endocitosis. Tras la formación de la vesícula endocítica los lisosomas se funden con ella, y las fosfolipasas rompen el liposoma liberando la AB, que puede secretarse fuera de la célula o actuar dentro del macrófago⁵.

TAMAÑO Y ESTRUCTURA

Actualmente existen en el mercado tres formulaciones lipídicas de AB: anfotericina B en complejo lipídico (ABLC, Abelcet®), anfotericina B liposomal (ABL, AmBisome®) y anfotericina B en dispersión coloidal (ABCD, Amphocil®). En la tabla 1 quedan reflejadas las principales características de estos compuestos. La ABLC es una estructura lipídica acintada de gran tamaño, derivada de la primera formulación de Juliano y López Berenstein, pero con una mayor cantidad de moléculas de AB, ya que la original poseía unos 5 moles %, y la actual tiene un 33%. La relación molar entre dimiristol fosfatidilcolina (DMPC) y dimiristol fosfatidilglicerol (DMPG) es de 7 a 3. La ABCD presenta una forma discoidal de 122 nm de diámetro y unos 4 nm de alto. La relación entre el sulfato de colesterol y la AB es

de 1 a 1. La ABL es la única considerada un verdadero liposoma, tiene una estructura esférica de tamaño pequeño, de unos 80 nm de diámetro, de pared bastante compacta compuesta por fosfatidilcolina (PC), colesterol y PG con una relación 10:5:4.

FARMACOCINÉTICA

Los datos farmacocinéticos difieren de forma importante entre unas preparaciones y otras y con la AB convencional, y quedan reflejados en la tabla 2. Estas diferencias se establecen principalmente por la velocidad de aclaramiento de las preparaciones por el SRE. Así la ABLC que presenta un tamaño grande es captada intensamente por el hígado y bazo, alcanzando unos niveles séricos y un área bajo la curva más bajos que la AB convencional. Por otro lado la ABL, que tiene un tamaño menor y una estructura muy compacta, es aclarada lentamente por el SRE, alcanza unos niveles séricos elevados, una gran área bajo la curva, y un volumen bajo de distribución, indicando una mayor biodisponibilidad para el tejido infectado y la existencia de más cantidad de fármaco en la circulación. Una característica común a todas las formulaciones lipídicas de AB es su acumulación selectiva en hígado, bazo, y en menor medida en médula ósea, siendo muy bajas las concentraciones renales⁶. Sin embargo, desconocemos si lo que medimos en los tejidos es AB libre o unida a los lípidos. El poder responder a esta pregunta quizás pueda aclarar la diferente actividad de unas formulaciones y otras⁴. Otro hecho sumamente importante, demostrado en animales con la ABL, es que tiene una larga vida media en los tejidos de SRE, y que estos niveles se pueden mantener con dosis intermitentes, planteando la posibilidad de hacer tratamientos efectivos con dosis no diarias, e incluso semanales⁷. En diversos estudios en animales las formulaciones lipídicas de AB tienen una eficacia menor o similar a la AB en infecciones fúngicas, si son utilizadas a las mismas dosis. Pero dado que estas preparaciones al ser menos tóxicas puede ser dadas a dosis bastante más elevadas que la AB convencional, su índice terapéutico mejora de forma clara y obtienen ventaja sobre la AB⁸.

ANFOTERICINA B EN COMPLEJO LIPÍDICO (ABLC, ABELCET®)

Se han efectuado estudios clínicos abiertos con ABLC en pacientes con neoplasias, neutropenias prolongadas o con trasplantes de médula ósea presentando micosis invasivas demostradas o presuntas, y que no hubieran respondido a AB o hubieran tenido toxicidad severa con ella. La dosis utilizada suele ser de 5 mg/kg/día, infundida en dos horas y durante una media de 27 a 39 días^{9,14}. En todos ellos se demuestra una respuesta (curación más mejoría) al tratamiento con ABLC del 60%-70% de pacientes, estando la curación micológica situada en el 50%-60%. Se observaron efectos adversos por la medicación en el 22%-32%, principalmente escalofríos y fiebre, siendo el 69% de ellos de intensidad leve-moderada¹³ y sólo el 8% de los pacientes precisaron la suspensión del ABLC por toxicidad⁹. No se observó toxicidad renal significativa, e incluso hubo tendencia al descenso de la cifra de creatinina globalmente, especialmente en pacientes con cifras de creatinina altas al inicio del tratamiento con ABLC.

TABLA 1
Tamaño, composición y estructura de las formulaciones lipídicas de anfotericina B

	ABLC	ABCD	ABL
Tamaño (nm)	1.600-11.000	80	Esférica
Estructura	Acintada	Discoidal	PC-Colesterol-DEPG
Composición	DMPC-DMPG	Colesterol	10
Moles de AB (%)	33	50	

ABLC: anfotericina B en complejo lipídico; ABCD: Anfotericina B en dispersión coloidal; ABL: anfotericina B liposomal; DMPC: dimiristol fosfatidilcolina; DMPG: dimiristol fosfatidilglicerol; PC: fosfatidilcolina; DEPG: diestearoil-fosfatidilglicerol.

TABLA 2
Farmacocinética de las formulaciones lipídicas de anfotericina B en voluntarios sanos

Dosis	AB	ABLC	ABCD	ABL
	1 mg/kg	5 mg/kg	1 mg/kg	3 mg/kg
C _{max} (µg/ml)	3,57	1,7	2,2	10-35
Volumen de distribución (L)	111,3	2,286	514	29,5
Área bajo la curva (µg.h/ml)	34,2	9,5	45,6	211
Semivida de eliminación (h)	34,7	244	173	26

AB: anfotericina B; ABLC: anfotericina B en complejo lipídico; ABCD: anfotericina B en dispersión coloidal; ABL: anfotericina B liposomal.

En un estudio comparativo se randomizaron pacientes con candidiasis invasiva a tratamiento con ABLC (153 pacientes, dosis de 5 mg/kg/d) o a anfotericina B (78 pacientes, dosis de 0,6-1 mg/kg/día). No se observaron diferencias en la tasa de respuesta clínica, micológica ni en la supervivencia. No hubo diferencias en la aparición de efectos adversos severos entre ambos grupos. Se duplicó la cifra basal de creatinina en el 47% de los tratados con anfotericina B, y en el 28% de los que recibieron ABLC (p=0,007), y hubo que suspender el tratamiento por nefrotoxicidad en el 19% de los pacientes con anfotericina B y en el 8% de los tratados con ABLC (p=0,016)¹⁵. Los pacientes tratados con ABLC toleran muy bien dosis medias acumuladas de 7-8 g, con límites de hasta 40 g, e incluso han sido comunicados pacientes que han tolerado más de 70 g sin toxicidad severa, aunque muchos presentan escalofríos, fiebre, e incrementos discretos de la creatinina¹⁶. Pocos estudios han valorado la tolerancia y eficacia de la ABLC en pacientes con infección por VIH. Quince pacientes VIH-positivos recibieron dosis de 0,3-1,2 mg/kg con buena tolerancia, pero muchos de ellos refirieron fiebre ligera autolimitada¹⁷. En otro estudio preliminar del tratamiento de criptococosis meníngea en pacientes con SIDA la tasa de curación microbiológica fue del 77%, similar a la alcanzada con anfotericina B convencional¹⁸. La leishmaniasis visceral (LV) es una infección idónea para el tratamiento con fármacos vehiculados en liposomas, ya que los parásitos se sitúan predominantemente en las células del SRE. En un estudio piloto 20 pacientes hindúes inmunocompetentes con LV resistente a antimoniales fueron tratados con cinco dosis de ABLC 3 mg/kg dadas cada 48 horas, obteniéndose la curación parasitológica y clínica en todos ellos¹⁹.

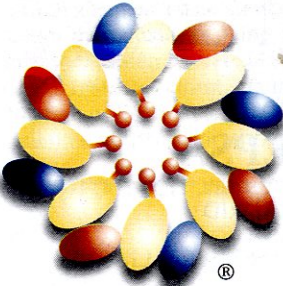
LA NUEVA OPCIÓN TERAPÉUTICA EN MICOSIS SISTÉMICAS GRAVES

Abelcet®

Anfotericina B Complejo Lipídico

La única forma lipídica de anfotericina B que proporciona una elevada tasa de respuesta clínica en pacientes que no han respondido a la anfotericina B convencional o que presentan nefrotoxicidad

Candidiasis=78%
Aspergilosis=60%⁽¹⁾



ESTEVE Hospital

THE LIPOSOME COMPANY LTD

[illegible]

COLECCION GUIAS
DIAGNOSTICO TERAPEUTICAS

RELACION DE TITULOS PUBLICADOS :
HIPERLIPIDEMIAS.
DEMENCIAS Y OTROS TRANSTORNOS DE LA CONCIENCIA.

GUÍAS DIAGNÓSTICO-TERAPÉUTICAS

2

DEMENCIAS Y OTROS TRASTORNOS DE LA CONCIENCIA

A. GIMENO ÁLAVA

IDEPSA

PEDIDOS A:

IDEPSA

Principe de Vergara, 112 - 114, 1-G
28002 MADRID
ESPAÑA
TELS.: (91) 5637306 (6 LINEAS)

REVISIÓN

**ANFOTERICINA B LIPOSOMAL
(AMBISOME[®])**

La seguridad y eficacia de la ABL en el tratamiento de las infecciones fúngicas en humanos ha sido demostrada en diversos estudios no comparativos de pacientes con trasplantes, neutropenias o neoplasias, con micosis invasivas demostradas o presuntas, que no respondían a AB o que habían presentado toxicidad severa con ella^{20,24}. La dosis diaria osciló de 0,5 a 5 mg/kg, infundidos durante 30-60 minutos, sin necesidad de premedicación, con una media de tratamiento de 11 a 18 días, y una dosis acumulada media de 1,1 a 1,68 g. La tasa de respuesta (curación más mejoría) en pacientes cuyos síntomas y signos eran achacables a la micosis osciló del 77%-81%, siendo la eficacia similar para las infecciones por *Aspergillus* o por *Candida*. Otro dato muy relevante es la ausencia de escalofríos y fiebre con la infusión y la posibilidad de utilizar una vía periférica. Efectos secundarios se observaron del 27%-36% de los pacientes, aunque achacables definitivamente a la ABL sólo fueron el 7%, y obligaron a la suspensión del tratamiento solamente en el 3%. El efecto adverso más frecuente es la hipopotasemia moderada que aparece en el 18% a 36%, y que en muchas ocasiones puede estar favorecida por la enfermedad de base del paciente, o por los tratamientos concomitantes, y que es de fácil control²⁴. La función renal de los pacientes tratados con ABL no suele empeorar, e incluso los que inician el tratamiento con cifras de creatinina altas tienden a normalizarlas. Por otro lado pacientes tratados concomitantemente con ABL y ciclosporina no sufrieron deterioro renal marcado como se observa cuando se asocian AB y ciclosporina^{21,24}. Algunos estudios abiertos y casos anecdóticos han mostrado la eficacia y tolerancia de la ABL en el tratamiento de la criptococosis en pacientes con SIDA. Veintiséis episodios de criptococosis en 23 pacientes con SIDA fueron tratados con ABL con dosis de 3 mg/kg/día durante 42 días siendo valoraables para eficacia clínica 23, presentando el 83% de éstos criptococosis meningea. Hubo respuesta clínica en el 78% y micológica en el 67%^{20,25}. Otro campo donde el AmBisome[®] ha demostrado una elevada eficacia ha sido en el tratamiento de la LV. En un estudio prospectivo se obtuvo una efectividad del 100%, sin toxicidad relevante, en 20 pacientes inmunocompetentes con LV, tanto con dosis de 1-1,38 mg/kg/día durante 21 días así como con dosis de 3 mg/kg/día durante diez días, sin observarse recaídas entre 12-24 meses tras el tratamiento²⁶. Igualmente en condiciones médicas precarias y con pacientes africanos que no respondieron al tratamiento habitual con antimoniales, se ensayaron diversas pautas de tratamiento con ABL, mostrándose que lo más útil en estas condiciones eran seis dosis intermitentes de 4 mg/kg²⁷. La eficacia del AmBisome[®] para tratar la LV no sólo se ha demostrado en pacientes inmunocompetentes. Once pacientes inmunodeprimidos, siete de ellos coinfectados por el VIH, que presentaban LV fueron tratados durante 21 días con dosis entre 1,3 a 1,8 mg/kg, obteniéndose curación microbiológica en todos ellos, pero recayeron ocho tras un seguimiento de 3-22 meses²⁸. Es posible alcanzar tasas similares de curación microbiológica con diez dosis de 4 mg/kg dadas intermitentemente, aunque también las recaídas son frecuentes²⁸. La ABL está siendo utilizada en estudios clínicos para conocer su utilidad en la prevención de micosis invasivas en pacientes neutropénicos o trasplantados. Su uso en dosis

de 1 mg/kg/día (40 pacientes) comparado con placebo (37 pacientes) durante cinco días en enfermos con trasplante hepático mostró que los tratados presentaron una incidencia de micosis invasivas de 0/40 por 6/37 en el grupo placebo ($p<0,01$), y que el coste de la profilaxis fue menor que el coste del tratamiento de las infecciones, aunque globalmente no hubo diferencias económicas²⁹. Un estudio en marcha estudia la eficacia de diversas dosis de tratamiento precoz con ABL en pacientes neutropénicos febriles comparado con su uso tardío, pero sus resultados aún no han sido publicados³⁰.

Una de las limitaciones que se achacan a todas las formulaciones lipídicas de la AB es su elevado coste. Sin embargo, dado que estas preparaciones pueden ser usadas ambulatoriamente, tienen una alta eficacia y pueden aumentar la supervivencia en trasplantados, su uso parece estar justificado desde un punto de vista coste/eficacia³¹.

ANFOTERICINA B EN DISPERSIÓN COLOIDAL (ABCD, AMPHOCIL[®])

Los estudios en animales con ABCD muestran una buena tolerancia y una eficacia elevada en numerosas infecciones micóticas. En humanos ha sido comunicado un estudio abierto en pacientes con micosis sistémicas, y que no respondieran a AB o presentaran toxicidad por ella. Ciento sesenta y ocho pacientes fueron incluidos, 55% con neoplasias hematológicas, y 14% trasplantados de médula ósea, no habiendo recibido previamente AB el 38% de ellos. Las dosis fueron crecientes, hasta 4 mg/kg/día infundidas durante más de una hora y se aconseja premedicar. La respuesta clínica fue buena en el 58% de los que presentaron infección por *Candida*, y del 34% si tenían infección por *Aspergillus*. Los efectos adversos más frecuentes fueron fiebre (26%), escalofríos (38%), taquicardia (9%), náusea (8%) e hipotensión (7%). El 8% de los pacientes fueron retirados del estudio por los efectos adversos. No se observó deterioro de la función renal³². La eficacia de ABCD en el tratamiento de la criptococosis, principalmente en pacientes con SIDA, parece menor que la de otras formulaciones lipídicas. En trece pacientes tratados, sólo hubo mejoría clínica en cinco, y no se han observado curaciones^{32,33}. Es posible que dosis más elevadas que las usadas en estos estudios puedan aumentar la eficacia en esta infección³⁴. Al igual que otras formulaciones lipídicas la ABCD es eficaz en el tratamiento de la LV. En un estudio piloto con diez pacientes inmunocompetentes con LV fueron bien toleradas dosis de 2 mg/kg/día durante diez días, y se obtuvo curación parasitológica en todos ellos³⁵.

CONCLUSIONES

Las formulaciones lipídicas de AB son un avance muy importante en el arsenal terapéutico para el tratamiento de las infecciones fúngicas y de otros procesos infecciosos. Los estudios compasivos abiertos con formulaciones lipídicas de AB son muy heterogéneos en cuanto a gravedad de los pacientes, definición de la infección, tipo de patógenos, tratamiento antifungal previo, y dosis y duración de la terapia con anfotericina lipídica, como para obtener conclusiones definitivas de eficacia. Hemos de tener en cuenta también que muchos de los pacientes incluidos en estos estudios estaban en una situación clínica crítica, con falta de respuesta a AB o toxicidad por la misma. Si está claro

que la tolerancia global de las formulaciones lipídicas es mejor que con AB, pero existen diferencias llamativas de tolerancia entre unas formulaciones y otras. En muchas patologías está por definir la dosis y duración del tratamiento, y se necesitan estudios comparativos entre AB y las distintas formulaciones lipídicas entre sí para definir la mejor opción terapéutica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Anaissie E, Paetznick V, Proffitt R, Adler-Moore J, Bodey GP. Comparison of the in Vitro Antifungal Activity of Free and Liposome-Encapsulated Amphotericin B. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1991; 10: 665-668.
2. Mitsutake K, Kohno S, Miyazaki Y, et al. In vitro and in vivo antifungal activities of liposomal amphotericin B, and amphotericin B lipid complex. *Mycopathologia* 1994; 128: 13-17.
3. Gregoriadis G. Overview of liposomes. *J Antimicrob Chemother* 1991; 28 (suppl B): 39-48.
4. Janknegt T, de Marie S, Bakker-Woudenberg IAJM, Crommelin DJA. Liposomal and lipid Formulations of Amphotericin B. *Clinical Pharmacokinetics* 1992; 23: 279-291.
5. Storm G. Liposomal Drug Delivery: a condensed overview. En: Mackenzie DWR. Amphotericin B Colloidal Dispersion (ABCD) in the Treatment of Disseminated Fungal Infections. Round Table Series, 32. Royal Society of Medicine Services 1993.
6. Tollemar J, Ringden O, Tyden G. Liposomal amphotericin B (AmBisome) treatment in solid organ and bone marrow transplant recipients. Efficacy and safety evaluation. *Clin Transplantation* 1990; 4: 167-175.
7. Gradoni L, Davidson RN, Orsini S, Betto P, Giambenedetti M. Activity of Liposomal Amphotericin B (AmBisome) Against Leishmania infantum and Tissue Distribution in Mice. *J Drug Targeting* 1993; 1: 311-316.
8. Marie S de, Janknegt R, Bakker-Woudenberg IAJM. Clinical use of liposomal and lipid-complexed amphotericin B. *J Antimicrob Chemother* 1994; 33: 907-916.
9. Walsh TJ, Hiemenz JW, Seibel N, Anaissie EJ. Amphotericin B Lipid Complex in the Treatment of 228 Cases of Invasive Mycosis. 34th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. October 7, 1994. Orlando, Florida. USA (Abstract M69).
10. Wingard JR, Walker RC. Efficacy of amphotericin B Lipid Complex in the Treatment of Bone Marrow Transplant Recipients with Life-Threatening Systemic Mycoses. 36th Annual Meeting of the American Society of Hematology, December 1994, Nashville, USA. (Abstract 1928).
11. Hiemenz JW, Anaissie EJ, Walsh TJ. Amphotericin B Lipid Complex for the Treatment of Severe systemic Mycosis in Patients with Hematologic Malignancies. 36th Annual Meeting of the American Society of Hematology, December 1994, Nashville, USA. (Abstract 1207).
12. Hiemenz JW, Seibel N, Walsh T. Safety and Efficacy of Amphotericin B Lipid Complex (ABLC®) in Neutropenic Patients with Life-Threatening Mycoses. 19th European Society for Medical Oncology Congress. November 1994, Lisbon. (Abstract 1017).
13. Lister J. Amphotericin B Lipid Complex in the Management of Serious Systemic Mycoses in Patients Intolerant to Amphotericin B Therapy. 36th Annual Meeting of the American Society of Hematology, December 1994, Nashville, USA. (Abstract 1209).
14. Walker RC, Hiemenz JW. Clinical and Mycological Response to Amphotericin B Lipid Complex in the Management of Systemic Mycoses Refractory to Amphotericin B. ASCO 95. (Abstract 1725).
15. Anaissie EJ, White MH, Uzun O, Singer C, Bodey GP, Azarnia N, et al. Abelcet® (Amphotericin B Lipid Complex) vs Amphoterin B for the Treatment of Invasive Candidiasis: A Prospective, Randomized Multicenter Trial. 35th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. September 1995, San Francisco, USA.
16. Kline S, Larsen TA, Fieber L, et al. Limited Toxicity of Prolonged Therapy with High Doses of Amphotericin B Lipid Complex. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 1.154-1.158.
17. De Witt S, Rossi C, Duchateau J, Braitmen A, Gupta R, Clummeck N. 31st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago 1991. (Abstract 288).
18. Graybill JR, Sharkey PK, Vincent D, Johnson E, Fan Havrad P, Eng R. Amphotericin B Lipid Complex in Treatment of Cryptococcal meningitis in Patients with AIDS. 31st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago 1991. (Abstract 289).
19. Sundar S, Singh VP, Murray HW. Successful short course liposomal amphotericin B therapy in refractory indian visceral leishmaniasis. 19th International Congress of Chemotherapy, Montreal 1995 (Abstract 483).
20. Ringden O, Meunier F, Tollemar J, et al. Efficacy of amphotericin B encapsulated in liposomes (AmBisome) in the treatment of invasive fungal infections in immunocompromised patients. *J Antimicrob Chemother* 1991; 28 (suppl B): 73-82.
21. Mills W, Chopra R, Linch DC, Goldstone AH. Liposomal amphotericin B in the treatment of fungal infections in neutropenic patients: a single-centre experience of 133 episodes in 116 patients. *Br J Hematol* 1994; 86: 745-760.
22. Ringden O, Andström E, Remberger M, Svahn B-M, Tollemar J. Safety of liposomal amphotericin B (AmBisome®) in 187 transplant recipients treated with cyclosporin. *Bone Marrow Transplant* 1994; 14 (suppl 5): 10-14.
23. Meunier F, Prentice HG, Ringden O. Liposomal amphotericin B (AmBisome): safety data from a phase II/III clinical trial. *J Antimicrob Chemother* 1991; 28 (suppl B) 83-91.
24. Berenguer J, Muñoz P, Parras F, Fernández Baca V, Hernández Sampelayo T, Bouza E. Treatment of Deep Mycoses with Liposomal Amphotericin B. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994; 13: 504-507.
25. Coker RJ, Viviani M, Gazzard BG, et al. Treatment of cryptococcosis with liposomal amphotericin B (AmBisome) in 23 patients with AIDS. *AIDS* 1993; 7: 829-835.
26. Davidson RN, Di Martino L, Gradoni L, et al. Liposomal amphotericin B (AmBisome) in Mediterranean visceral leishmaniasis: a multi-centre trial. *Q J Med* 1994; 87: 75-81.
27. Seaman J, Boer C, Wilkinson R, Jong J de, Wilde E de, Sordorp E, Davidson R. Liposomal Amphotericin B (AmBisome) in the Treatment of Complicated Kala-Azar Under Field Conditions. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 188-193.
28. Laguna F, Torre-Cisneros J, Moreno V, Villanueva JL, Valencia E. Efficacy of Intermittent Liposomal Amphotericin B in the Treatment of Visceral Leishmaniasis in Patients Infected with Human Immunodeficiency Virus. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 711-712.
29. Tollemar J, Höckerstedt K, Ericzon B-HG, Jalanko H, Ringden O. Liposomal amphotericin B prevents invasive fungal infections in liver transplant recipients. A randomized, placebo-controlled study. *Transplantation* 1995; 59: 45-50.
30. Goldstone AH, O'Driscoll A. Early AmBisome in febrile neutropenia in patients with hematological disorders. *Bone Marrow Transplantation* 1994; 14 (suppl): 15-17.
31. Persson U, Tennvall GR, Andersson S, Tyden G, Wettermark B. Cost-Effectiveness Analysis of Treatment with Liposomal Amphotericin B versus Conventional Amphotericin B in Organ or Bone Marrow Transplant Recipients with Systemic Mycoses. *Pharmacoeconomics* 1992; 2: 500-508.
32. Oppenheim BA, Herbrecht R, Kusne S. The Safety and Efficacy of Amphotericin B Colloidal Dispersion in the Treatment of Invasive Mycoses. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 1.145-1.153.
33. Grunewald T, Dormann A, Rui B. Treatment failure of amphotericin B colloidal dispersion (ABCD) in AIDS-associated cryptococcal meningitis: Report of two cases. 32nd Interscience Conference Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Anaheim 1992; (Abstract 1209).
34. Valera G, Graybill JR. Successful Treatment of cryptococcal meningitis with Amphotericin B Colloidal Dispersion (ABCD): Report of Four Cases. IDSA Annual Meeting 1995. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 773 (Abstract 321).
35. Dietze R, Milan EP, Berman JD, et al. Treatment of Brazilian kala-azar with a short course of Amphocil. (Amphotericin B Cholesterol Dispersion). *Clin Infect Dis* 1993 17: 981-986.

COMENTARIOS A LA BIBLIOGRAFÍA INTERNACIONAL

ETIOPATOGENIA

Inhibición de la integrasa del VIH-1 mediante las proteínas vegetales anti-VIH MAP30 y GAP31

Lee-Huang S, Huang PL, Huang PhL et al. Inhibition of the integrase of human immunodeficiency virus (HIV) type 1 by anti-HIV plant proteins MAP30 and GAP31. *Proc Natl Acad Sci* 1995; 92:8.818-8.822.

La MAP30 (proteína anti-VIH Momordica de 30 kDa) y la GAP31 (proteína anti-VIH Gelonium de 31 kDa) son proteínas vegetales anti-VIH que han sido identificadas, purificadas, y clonadas a partir de las plantas medicinales Momordica charantia y Gelonium multiflorum. Estos agentes antivíricos son capaces de inhibir la infección del VIH-1 en los linfocitos T y en los monocitos, así como la replicación del virus en las células ya infectadas. No son tóxicas para las células normales no infectadas porque son incapaces de penetrar en las células sanas. La MAP30 y la GAP31 poseen también actividad N-glucosidasa en un ARN ribosómico 28S, y una actividad topológica en el ADN de plásmidos y víricos, incluyendo las repeticiones terminales largas (RTL) del VIH-1. Las RTL son lugares esenciales para la integración de ADN vírico en el genoma del huésped mediante la integrasa vírica. Por ello, se ha investigado el efecto de la MAP30 y de la GAP31 sobre la integrasa del VIH-1. Se comunica que estos dos agentes antivíricos muestran una inhibición de la integrasa del VIH-1 dosisdependiente. La inhibición se ha observado en las tres reacciones específicas catalizadas por la integrasa, esto es, el proceso 3' (división específica del dinucleótido GT desde el sustrato vírico), la transferencia de cadenas (integración), y la «desintegración» (la reversión de la transferencia de cadenas). Se ha estudiado la inhibición utilizando sustratos de oligonucleótidos con secuencias que correspondían a las regiones de la U3 y de la U5 de la RTL del VIH. En presencia de 20 ng de sustrato vírico, 50 ng de sustrato diana, y de 4 µM de integrasa, se consiguió la inhibición total a concentraciones equimolares de la integrasa y de las proteínas antivíricas, con unos valores de EC₅₀ de alrededor de 1 µM. La integración del ADN vírico en el cromosoma del huésped es un paso vital en el ciclo de replicación de los retrovirus, incluyendo el virus del SIDA. La inhibición de la integrasa del VIH-1 por la MAP30 y por la GAP31 sugiere que el impedimento de la integración del ADN vírico puede desempeñar un papel clave en la actividad anti-VIH de estas proteínas vegetales.

Cada una de las etapas que componen el ciclo de replicación del VIH son puntos en los que se puede actuar para detener la infección. De todos estos pasos el que más ha atraído la atención es el momento de actuación de la transcriptasa inversa, por ser el más específico de los retrovirus. Esto ha llevado a que de los numerosos componentes que han demostrado capacidad de inhibir la replicación *in vitro* del virus, solamente cuatro han obtenido la licencia para ser empleados en estudios clínicos, y los cuatro son inhibidores de la retrotranscripción.

Otro aspecto singular es el de la integración del ADN vírico formado por la acción de la transcriptasa inversa en el genoma del huésped. Esta integración requiere dos componentes víricos: la actividad enzimática de la integrasa, y unas secuencias específicas al final de los extremos repetidos largos.

Los autores de este trabajo estudian la capacidad de inhibir la acción de la integrasa de dos proteínas, la MAP30 y la GAP31, que se encuentran en dos plantas, la *Momordica charantia* y la *Gelonium multiflorum*. Estas plantas han sido muy utilizadas en enfermedades infecciosas, a veces como proteína purificada que ha sido sintetizada sin que pierda las características que posee naturalmente. Comprueban que esta capacidad inhibidora sobre la integrasa es real en cada uno de los pasos en los que actúa la integrasa mediante reacciones que simulan la actividad de la enzima.

La inhibición se produce en la reacción de procesamiento del extremo 3', que produce la excisión de los dos nucleótidos GT. Esta escisión es necesaria para la posterior integración, y para que se produzca una reacción de transferencia en cada hebra (integración). La inhibición depende de la concentración de las proteínas y de la enzima integrasa, siendo efectiva al 100% cuando la presencia de los dos es de la misma molaridad.

Dado que la integrasa es capaz de hacer reversible la reacción de integración, comprueban que estas proteínas también inhiben esta reversibilidad cuando se encuentran en la misma concentración que el enzima.

En el trabajo queda claro que la inhibición se lleva a cabo a diferentes niveles, pero no queda muy claro en qué consiste. De hecho, tanto la excisión de los dos nucleótidos como la integración de las hebras del ADN vírico en el genoma del huésped son reacciones de esterificación, y podría ser que la actividad de las proteínas MAP30 y GAP31 se produjera interrumpiendo el posicionamiento de los grupos OH. Esta interrupción se produciría tanto en el procesamiento del extremo 3' como en la integración.

G. Contreras Carrasco

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