

frente a la infección por VIH



un cambio

- Inhibe con gran eficacia la transcriptasa inversa del VIH 1-3
- Disminuye la carga viral y aumenta la cifra de linfocitos CD₄ 4
- Excelente tolerancia gastrointestinal 5
- Pauta posológica independiente del peso del paciente
1 comprimido 3 veces al día

 **Hivid**[®]
zalcitabina

un cambio en el tratamiento frente a VIH



COMENTARIOS A LA BIBLIOGRAFÍA INTERNACIONAL

TERAPÉUTICA

Desarrollo de mutaciones resistentes a la zidovudina en pacientes sometidos a monoterapia prolongada con didanosina

Demeter LM, Nawaz T, Morse G, et al.
Development of zidovudine resistance mutations in
patients receiving prolonged didanosine
monotherapy. *J Infect Dis* 1995; 172:1.480-1.485.

Se analizaron aislados del VIH-1 de dos pacientes que recibieron monoterapia con didanosina (ddI) durante más de dos años, a la búsqueda de mutaciones de la transcriptasa inversa, por secuenciación de ADN provírico de cultivos de células mononucleares de sangre periférica. Uno de los pacientes no tuvo afectación antirretrovírica; el otro había recibido zidovudina durante cinco meses antes de comenzar la terapia con ddI. Los aislados obtenidos de ambos antes de la iniciación de la monoterapia con ddI no presentaban mutaciones de VIH-1 de transcriptasa inversa asociadas con zidovudina o resistencia a ddI. De cualquier forma, tras una prolongada monoterapia con ddI, se detectaron mutaciones asociadas a la resistencia a la zidovudina (M41L, D67N, K70R, y/o T2154) en aislados del VIH-1 de ambos pacientes. No había evidencia de que un uso subrepticio de la zidovudina o los aparatos empleados pudieran haber inducido estos hallazgos. Esta observación sugiere que la monoterapia prolongada con ddI puede inducir, en algunos pacientes, una disminución de la eficacia de la posterior terapia con zidovudina.

En este trabajo se analiza la aparición de mutaciones asociadas con resistencia a zidovudina en dos pacientes, después del tratamiento con didanosina en monoterapia durante más de dos años. Se comenta lo extraño del fenómeno, ya que uno de los pacientes no había recibido nunca zidovudina y el otro durante menos de seis meses, no presentando ninguno de ellos mutaciones asociadas con resistencia al comienzo del tratamiento. Se descarta la posibilidad de uso de zidovudina sin haberlo dicho, así como que pudiera existir algún error.

La explicación que los autores consideran como más plausible es que el ddI ejerza una presión selectiva que favorezca el sobrecrecimiento de estas mutantes, y que

las mismas condicionen cierto nivel de resistencia a ddI, aun cuando no sea detectable por los ensayos fenotípicos empleados. Hay que considerar que éstos no son capaces de discriminar por debajo de 3-4 veces en susceptibilidad.

El cálculo de la ventaja selectiva de ciertas mutantes sugiere que dentro de una cuasiespecie, un 5% de ventaja de crecimiento de un mutante, haga que éste se imponga sobre la población a lo largo de varios ciclos de replicación. En este caso, la selección se habría producido a lo largo de un período de aproximadamente dos años, lo que permitiría que se impusiera un mutante con una ventaja selectiva relativamente modesta.

Esta hipótesis sería compatible con los estudios de virus mutantes recombinantes, los cuales demuestran que existe un aumento de resistencia a ddI en los virus con resistencias múltiples a zidovudina en combinación con mutación en posición 74, en comparación con los que sólo tienen esta mutación.

Aun cuando esta hipótesis es plausible, sin embargo los autores no comentan la existencia de resistencias naturales, existentes en una proporción relativamente alta de pacientes que no han sido tratados con el antirretrovírico correspondiente, como hemos demostrado recientemente (Nájera, 1995).

Tratando de explorar la posibilidad de resistencias, analizan un mínimo de nueve clones secuenciales, a partir de cada paciente, antes de la iniciación de la terapia con ddI, buscando la mutación en posición 215. Esto no excluye la posible existencia de mutaciones preexistentes, tanto en el paciente previamente tratado con zidovudina como en el naive.

Conviene tener en cuenta el concepto de cuasiespecies y el de la existencia de una gran dinámica vírica, lo que hace que en una población tan numerosa exista una representación de todas las mutaciones posibles. Así, muy recientemente se ha demostrado la existencia de variantes resistentes a los inhibidores de la proteasa en pacientes que no habían sido tratados con estos fármacos^{1,2}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lech WJ, Wang G, Yang YL, et al. *Journal of Virology* 1996; 70(3): 2.038-2.043.
2. Borman AM, Paulous S, Clavel F. *Journal of Virology* 1996; 77:419-426.

R. Nájera Morrondo

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