

Pirimetamina en la profilaxis primaria de la encefalitis toxoplásmica de los pacientes con infección por el VIH: un ensayo clínico, doble ciego, randomizado

Leport C, Chêne G, Morlat P, et al. Pyrimethamine for primary prophylaxis of toxoplasmic encephalitis in patients with human immunodeficiency virus infection: a double-blind, randomized trial. *J Infect Dis* 1996; 173:91-97.

En 554 pacientes infectados por el VIH y seropositivos al *Toxoplasma gondii* y con < 200 células CD4/mm³ se ha valorado la administración de pirimetamina (50 mg) junto con ácido fólico (15 mg) tres veces a la semana, como profilaxis primaria para la encefalitis toxoplásmica (ET). En el primer año, la incidencia de ET fue similar en los grupos con pirimetamina (12%) y con placebo (13%) (riesgo relativo [RR]: 0,9; intervalo de confianza del 95% [IC], 0,6-1,4), y la tasa de supervivencia fue también similar, del 85% y del 80%, respectivamente (RR: 0,9; IC 95%, 0,7-1,2). El rash fue el único efecto secundario que apareció con mayor frecuencia de forma significativa en el grupo de la pirimetamina (7% frente al 1%). En el análisis realizado en el curso del tratamiento, la incidencia de ET fue más baja en el grupo de la pirimetamina (4%) que en el grupo del placebo (12%) ($p < 0,006$). De este modo, la pirimetamina no puede recomendarse como tratamiento de primera elección para la profilaxis primaria de la ET si el paciente puede tomar cotrimoxazol. Sin embargo, debería considerarse en pacientes que no toleran el cotrimoxazol, especialmente en pacientes de alto riesgo con <100 células CD4/mm³.

La toxoplasmosis es la causa más frecuente de lesiones ocupantes de espacio a nivel encefálico en los pacientes infectados por el VIH. Dado el riesgo elevado de padecer esta complicación, se ha establecido que todos los pacientes con serología positiva frente a *Toxoplasma* y una cifra de linfocitos CD4 inferior a 200/mm³, sean sometidos a profilaxis primaria.

Se ha demostrado que el cotrimoxazol empleado en la prevención de la neumonía por *Pneumocystis carinii* es eficaz como profilaxis primaria frente a la toxoplasmosis. Por tanto, y en el momento actual, la recomendación aceptada corresponde al uso de cotrimoxazol para prevenir la neumonía por *Pneumocystis carinii* y la toxoplasmosis. No obstante, debemos tener en cuenta que el trabajo de Leport et al fue diseñado en 1989, antes de conocer la eficacia del cotrimoxazol y, por otra parte, que un número no despreciable de casos son intolerantes a este fármaco y reciben pentamidina que les protege contra *Pneumocystis carinii*, pero no frente a *Toxoplasma gondii*.

Los autores analizan la eficacia de la pirimetamina en dosis de 50 mg, tres días a la semana, frente a placebo, en pacientes VIH positivos con recuento de CD4 inferior a 200 células/mm³. Los resultados obtenidos por los autores, comunicados en el resumen, refuerzan al cotrimoxazol co-

mo fármaco de elección en la profilaxis de ambas infecciones. El problema se plantearía en aquellos pacientes intolerantes al cotrimoxazol y que reciben pentamidina como profilaxis frente a la pneumocystosis. En estos casos debe intentarse el empleo de dapsona+pirimetamina (con posterioridad al diseño del estudio de Leport et al se han comunicado datos de esta asociación) por último, no hay que olvidar que en el trabajo comentado, el uso de la pirimetamina podría ser superior al de placebo en el subgrupo de pacientes con menos de 100 linfocitos CD4.

En la actualidad, y para los intolerantes a las sulfamidas y a la dapsona, se precisan datos sobre eficacia y tolerancia de la pirimetamina a dosis mayores, del atovaquone y, quizá, de los nuevos macrólidos solos o en combinación.

R. Polo Rodríguez

Centro Nacional de Investigación Clínica y Medicina Preventiva. Madrid.

Tratamiento con lamivudina, zidovudina o ambas en pacientes seropositivos con 200-500 CD4+/mm³

Eron JJ, Benoit SL, Jemsek J, et al. Treatment with lamivudine, zidovudine, or both in HIV-positive patients with 200 to 500 CD4+ cells per cubic millimeter. *N Engl J Med* 1995; 333:1.662-1.663.

Fundamento. La lamivudina, inhibidor de la transcriptasa inversa, posee una sinergia in vitro con la zidovudina frente al VIH. Se estudió la actividad y seguridad de la asociación lamivudina-zidovudina comparándolas con las de ambos fármacos por separado como tratamiento para los pacientes infectados por VIH, muchos de los cuales no habían recibido previamente zidovudina.

Métodos. Se asignaron de forma randomizada 366 pacientes con 200-500 CD4+/mm³, que habían recibido zidovudina durante cuatro semanas o menos, a uno de los cuatro grupos siguientes: 300 mg de lamivudina cada 12 horas; 200 mg de zidovudina cada 8 horas; 150 mg de lamivudina cada 12 horas más zidovudina, y 300 mg de lamivudina cada 12 horas más zidovudina. El estudio se hizo doble ciego y duró 24 semanas, con una fase extensiva de 28 semanas más.

Resultados. Tras el período de 24 semanas, los regímenes de alta y baja dosis que combinaban lamivudina y zidovudina mostraron mayores aumentos en el recuento de células CD4+ ($p = 0,002$ y $p = 0,015$, respectivamente), en el porcentaje de las mismas ($p < 0,001$ para ambos) y mayores disminuciones en los niveles de plasma del ARN del VIH-1 ($p < 0,001$ para ambos) que el tratamiento con zidovudina sola. La terapia combinada también fue más efectiva que la lamivudina en solitario a la hora de disminuir los niveles de plasma del ARN del VIH y de aumentar los porcentajes de células CD4+ ($p < 0,001$ para todas las comparaciones),

persistiendo estas diferencias tras 52 semanas. Los eventos adversos no fueron más frecuentes con la terapia combinada que con la zidovudina sola.

Conclusiones. En pacientes infectados por VIH con poca o sin terapia previa antirretrovírica, el tratamiento con lamivudina más zidovudina es bien tolerado durante un año, y produce más mejoras en los recuentos inmunológicos y virológicos que el efectuado con cada una de las sustancias por separado.

Con la aparición de la zidovudina (ZDV), y posteriormente de la didanosina (ddI) y zalcitabina (ddC), el tratamiento fundamental de los pacientes VIH positivos se ha basado en el uso de uno de estos fármacos en forma de monoterapia. Sin embargo, desde hace varios años, se vienen comunicando mejores resultados con terapia combinada que con monoterapia (ZDV+ddI ó ZDV+ddC superior a monoterapia con ZDV). De hecho, los datos de Eron et al ya habían sido presentados previamente, y reforzaban la idea de que la terapia combinada (en este caso lamivudina ó 3TC+ZDV) es superior a la monoterapia; este estudio, NUCA 3001, se refuerza por los estudios NUCA 3002 y NUCB 3001 y 3002 (en todos ellos se pone de manifiesto que la terapia combinada 3TC+ZDV es superior a la monoterapia con ZDV, tanto en pacientes naïve como no naïve). Si a todo lo expuesto le añadimos los resultados del ACTG 175 y del estudio Delta con doble terapia, así como los datos preliminares conocidos de triple terapia (sobre todo, dos inhibidores de transcriptasa inversa análogos de nucleósidos junto con un inhibidor de proteasas), parece claro e indiscutible que cada día estamos más cerca de iniciar tratamiento antirretrovírico en los pacientes VIH positivos con terapia combinada de al menos dos fármacos.

En el estudio de Eron et al (NUCA 3001) se ponen de manifiesto algunos aspectos que merecen ser destacados. El recuento de linfocitos CD4 fue superior en el grupo de terapia combinada; este incremento se mantuvo a lo largo del estudio, y así, a las 52 semanas, la cifra de CD4 era superior a la basal en los dos grupos de terapia combinada (discretamente mayor en el que recibió dosis más elevadas de 3TC), mientras que la cifra era inferior a la basal en ambos brazos de monoterapia. En los cuatro brazos se produjo descenso de la viremia, aunque de forma más marcada en la terapia combinada. Los pacientes que recibieron terapia con 3TC+ZDV presentaron una disminución media de viremia en torno a 1,5 log a las 4 semanas, y a las 52 semanas esta reducción se mantenía en torno a 1 log. Tanto en lo referente al recuento de CD4 como a la carga vírica, la terapia combinada es claramente superior a la monoterapia, y esta superioridad se mantiene a las 52 semanas (las diferencias observadas entre las dos dosis empleadas de 3TC no han sido estadísticamente significativas). Otro dato a destacar es la buena tolerancia del 3TC. La mayoría de efectos adversos se produjeron en los brazos que recibían ZDV.

En resumen, el estudio NUCA 3001 demuestra que para iniciar el tratamiento antirretrovírico en pacientes naïve con CD4 entre 200 y 500, la asociación de 3TC y ZDV es superior a la monoterapia, y que esta superioridad se mantiene a lo largo de 52 semanas. Estos datos, junto con el NUCB 3001 (diseño similar) y junto con estudios donde

asocian otros fármacos (por ejemplo, el ACTG 175 y el Delta), refuerzan la necesidad, cada día más apremiante, de utilizar terapia combinada en los pacientes VIH positivos.

J. Verdejo Ortés

Centro Nacional de Investigación Clínica y Medicina Preventiva. Madrid.

Factores de riesgo de la candidiasis resistente al fluconazol en los pacientes infectados por el VIH

Maenza JR, Keruly JC, Moore RD, et al. Risk factors for fluconazole-resistant candidiasis in human immunodeficiency virus-infected patients. *J Infect Dis* 1996; 173:219-225.

En un estudio de casos controlados para identificar los factores de riesgo de la candidiasis oroesofágica resistente al fluconazol en pacientes infectados por el VIH, 25 pacientes con una candidiasis resistente al fluconazol, clínicamente e in vitro, fueron comparados con controles que tuvieron una candidiasis que respondió al tratamiento y que habían sido observados durante periodos de tiempo similares. Después de su primer episodio de candidiasis, los pacientes que posteriormente desarrollaron resistencia al fluconazol tuvieron más episodios tratados que los controles con los que fueron comparados (casos, 3,1; controles, 1,8; $p = 0,004$), recuentos medios de células CD4+ más bajos (11/mm³ frente a 71/mm³; $p = 0,004$) y mayores duraciones de media de todos los tratamientos antifúngicos (419 frente a 118 días; $p < 0,001$) y de los tratamientos sistémicos con azoles (272 frente a 14 días; $p < 0,001$). Cuando se compararon con un segundo grupo de controles con recuentos de células CD4 y momento en el que se estableció el primer diagnóstico de candidiasis similar, los casos continuaron mostrando una exposición media mayor a los azoles (272 frente a 88 días; $p = 0,005$). Estos datos indican que la inmunodepresión avanzada y la exposición a los azoles por vía oral son factores de riesgo para el desarrollo de resistencias al fluconazol.

La aparición de candidiasis oral o esofágica resistente a fluconazol en pacientes infectados por el VIH ha sido descrita en individuos severamente inmunodeprimidos tras tratamientos intermitentes clásicos por episodio, en tratamientos con monodosis de fluconazol y tras el uso de profilaxis diaria o semanal con fluconazol. En varios trabajos previos, la aparición de resistencia se asociaba al uso de fluconazol en dosis acumuladas elevadas y a un número muy bajo de linfocitos CD4+. En el presente estudio, los autores realizan un estudio de casos y controles para saber qué factores influyen en el desarrollo de candidiasis oral clínica y microbiológicamente al fluconazol, confir-