

## Tratamiento de la infección por VIH con saquinavir, zidovudina y zalcitabina

Collier AC, Coombs RW, Schoenfeld DA, et al. Treatment of Human Immunodeficiency virus infection with saquinavir, zidovudine, and zalcitabine. *N Engl J Med* 1996; 334: 1.011-1.017.

Fundamento. El tratamiento combinado con varios fármacos puede incrementar la efectividad de la terapia antiviral en los pacientes con infección por VIH.

Se estudiaron la seguridad y eficacia de saquinavir, un inhibidor de la proteasa del VIH, administrado junto con uno o dos agentes nucleosídicos antirretrovíricos, y se compararon su seguridad y eficacia con las de la combinación de dos nucleosídicos.

Método. En este estudio doble ciego, se asignó a los pacientes de forma aleatoria para que recibiesen saquinavir (1.800 mg/día) junto con zidovudina (600 mg/día) y zalcitabina (2,25 mg/día) o bien para zidovudina junto a saquinavir o zalcitabina.

En los 302 pacientes que formaron la muestra, el recuento de CD4+ variaba entre 50 y 300 células/mm<sup>3</sup>, y habían recibido previamente zidovudina durante una media de 27 meses.

El estudio duró 24 semanas, con un período de extensión doble ciego opcional de entre 12 y 32 semanas más.

Resultados. El 96% de los pacientes llegó a completar las 24 semanas del estudio. En los tres grupos de tratamiento, los recuentos de CD4+ aumentaron al principio, para descender posteriormente de forma gradual. El área normalizada bajo la curva de recuento CD4+ fue mayor con la combinación de los tres medicamentos que la de saquinavir con zidovudina ( $p=0,017$ ) o zalcitabina con zidovudina ( $p<0,001$ ).

En el cultivo de células de sangre periférica para determinar el ARN del VIH hubo reducciones significativamente mayores en el VIH en plasma con la combinación de tres fármacos que con los otros regímenes, y se dieron mayores descensos de neopterina sérica y de los niveles de beta<sub>2</sub>-microglobulina. No existieron diferencias significativas en los efectos tóxicos de los tres tratamientos.

Conclusiones. El tratamiento con saquinavir, zalcitabina y zidovudina fue bien tolerado. Esta combinación de fármacos redujo la replicación del VIH-1, aumentó el recuento de células CD4+ e hizo disminuir más los niveles de los marcadores de activación en suero que el tratamiento con zidovudina y saquinavir o zalcitabina. El estudio se realizó para evaluar si la combinación de los tres fármacos reducía la morbilidad y la mortalidad.

En el estudio de AC Collier et al (ACTG 229) se evalúa la eficacia de una triple terapia frente a una doble terapia en pacientes con CD4 entre 50 y 300 (mediana 156). Los autores incluyen 302 pacientes (11% con criterios de SIDA, 52% sintomáticos sin criterios de SIDA y 37% asintomáticos). Un total de 17 pacientes fallecieron o desarrollaron algún evento definitorio de SIDA: 3 estaban recibiendo los 3 fármacos, 8 saquinavir y zidovudina y 6 zalcitabina con zidovudina (estas cifras no fueron estadísticamente signifi-

ficativas). Con relación al recuento de CD4, se detectó un incremento inicial en los tres grupos, pero más marcado en la triple terapia; aunque posteriormente el recuento descendió, en los tres grupos, la triple terapia se mostró más eficaz que cualquiera de las dos dobles combinaciones hasta 48 semanas de seguimiento. La triple terapia también se mostró más eficaz en el descenso de la viremia, que se mantuvo después de 48 semanas de seguimiento, aunque con tendencia a perder eficacia; el máximo descenso se observó a la cuarta semana. Los autores, en diferentes gráficos ponen de manifiesto la mayor eficacia de la triple terapia, pero dichos gráficos muestran claramente cómo esta eficacia en términos de CD4 y de viremia disminuye a lo largo del tiempo.

Con los resultados obtenidos por los autores se pone de manifiesto la superioridad inmunológica y virológica de una triple combinación (dos inhibidores de transcriptasa inversa análogos de nucleosídicos y un inhibidor de proteasa) sobre una doble combinación; sin embargo, debido al diseño del estudio no se pueden establecer las implicaciones clínicas de estos resultados.

Recientemente se han comunicado buenos resultados virológicos con otras triples asociaciones de dos inhibidores de transcriptasa inversa (zidovudina con didanosina y zidovudina con lamivudina) con un inhibidor de proteasa (indinavir). Parece poco discutible la eficacia virológica de estas triples asociaciones; sin embargo, se desconocen las implicaciones clínicas (es de suponer que serán positivas) y las situaciones más óptimas para su empleo. Es necesario desarrollar futuros estudios que nos permitan conocer en qué momento de la evolución de la enfermedad los pacientes son candidatos a triple terapia y si todos los pacientes saldrían beneficiados.

J. Verdejo Ortés

Centro Nacional de Investigación Clínica y Medicina Preventiva. Madrid.

## Comparación del complejo lipídico de anfotericina B con la anfotericina B en el tratamiento de meningitis criptocócica en pacientes con SIDA

Sharkey PK, Graybill JR, Johnson ES, et al. Amphotericin B Lipid Complex Compared with Amphotericin B in the treatment of Cryptococcal Meningitis in Patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1995; 22: 315-321.

El objetivo del estudio fue obtener información preliminar relativa a la seguridad y eficacia del complejo lipídico de anfotericina B (ABLC) en el tratamiento de la meningitis criptocócica asociada al SIDA.

De los 55 pacientes asignados de forma aleatoria a una terapia de seis semanas de duración con ABLC (1,2-5,0 mg/kg/día, con dosis ascendentes para tres cohortes secuenciales) o con anfotericina B (0,7-1,2 mg/kg/día), 12 recibieron doce dosis o más.

Las necesidades de transfusión, la disminución del nivel medio de hemoglobina y los aumentos medios del nivel de creatinina fueron significativamente mayores con anfotericina B que con ABLC. El número total de eventos adversos, de sucesos relacionados con la transfusión y de la aparición de hipomagnesemia e hipokaliemia asociados con cada una de las terapias fue similar.

De los 21 pacientes que recibieron ABLC en dosis de 5 mg/kg (diariamente durante 2 semanas y 3 veces/semana durante 4 semanas), a 18 de ellos les desaparecieron los síntomas (86%).

De los que recibieron doce dosis o más de ABLC, ocho tuvieron cultivos negativos (48%), no se pudo determinar en tres (16%) y ocho continuaron siendo positivos (42%), independientemente de la desaparición de los síntomas.

Aunque de forma sólo preliminar, estos datos sugieren que el ABLC tiene una actividad significativa en pacientes con meningitis criptocócica asociada al VIH.

Dado que esta formulación tiene menor toxicidad hemotológica y renal que la anfotericina B, deberá realizarse una evaluación más extensa del ABLC.

La anfotericina B continúa siendo el fármaco de elección para el tratamiento de micosis invasivas, especialmente en pacientes inmunodeprimidos. Sin embargo, presenta un índice terapéutico bajo y su uso queda limitado en gran medida por su toxicidad. Los principales efectos secundarios están relacionados con la infusión, como escalofríos y tromboflebitis, o con el daño celular directo como insuficiencia renal y anemia. La vehiculización de la anfotericina B en moléculas lipídicas ha mejorado enormemente su índice terapéutico al reducir significativamente la toxicidad. Se supone también que al poder dar dosis más elevadas de anfotericina, se aumentará la eficacia en el tratamiento de numerosos procesos infecciosos.

En este trabajo, los autores buscan la dosis más adecuada para tratar meningitis criptocócica en pacientes con SIDA. Para ello aleatorizan a pacientes con meningitis criptocócica incluyéndolos de forma escalonada en tres cohortes de tratamiento con anfotericina B en complejo lipídico (ABLC) es dosis de 1; 2,5 ó 5 mg/kg o anfotericina B clásica 0,7 mg/kg diariamente durante dos semanas y luego tres dosis semanales durante cuatro semanas más.

En el planteamiento del estudio no queda explicado el método de aleatorización usado ni tampoco el por qué en el primer y segundo grupo quedan incluidos 8 y 9 pacientes respectivamente, y en el tercero 21.

Encuentran que la dosis de 5 mg/kg parece ser más eficaz que las otras dos, aunque dado el escaso número de pacientes no se alcanza significación estadística. Quizá también por un tamaño de muestra pequeño y por existir diferencias basales importantes (como criterios de mal pronóstico y recuento de linfocitos CD4 más bajos) entre el grupo que recibió ABLC y el que recibió anfotericina B tampoco hubo diferencias significativas en la respuesta clínico-micológica.

La toxicidad global, la relacionada con la infusión y los efectos adversos severos, fue similar entre los dos gru-

pos de tratamiento. Sin embargo, los pacientes tratados con ABLC requirieron menos transfusión y sufrieron menos daño renal, aunque éticamente los pacientes que eran tratados con anfotericina B clásica debían haber recibido desde el principio sobrecarga salina para disminuir la toxicidad renal.

Las anfotericinas lipídicas son medicamentos de al menos igual eficacia que la anfotericina B deoxicolato y con una toxicidad grave menor. El demostrar una mayor eficacia que anfotericina B está dificultado por la extrema gravedad de muchos de los pacientes y porque los estudios se habrán de realizar con un gran número de pacientes para intentar demostrar una diferencia apreciable.

F. Laguna Cuesta

Centro Nacional de Investigación Clínica y Medicina Preventiva. Madrid.

## Fidelidad aumentada de la mutación de la transcriptasa inversa del VIH seleccionada por 3TC

Wainberg MA, Drosopoulos WC, Salomon H, et al. Enhanced Fidelity of 3TC-Selected Mutant HIV-1 Reverse Transcriptase. *Science* 1996; 271: 1.282-1.285.

La monoterapia con (-)-2',3'-dideoxi-3'-tiacitidina (3TC) propicia la aparición de una variante fármaco-resistente del VIH-1 con la sustitución de metionina-184 por valina (M184V) en la transcriptasa inversa.

A pesar de la farmacoresistencia, el tratamiento de más de 48 semanas de duración se asocia con una carga vírica en plasma menor que la de referencia. Los estudios que investigaron esta aparente contradicción revelaron lo siguiente:

- 1) La cantidad de anticuerpos anti-VIH neutralizantes permaneció estable en los individuos tratados con 3TC, en contraste con el rápido descenso que se dio en los tratados con azidotimidina (AZT).
- 2) Al contrario que en el VIH no resistente, el crecimiento del VIH M184V en células de cultivo en presencia de d4T, AZT, nevirapina, delavirdina o saquinavir no seleccionó las variantes que presentaban farmacoresistencia.
- 3) Se dio un incremento en la fidelidad de la inserción del nucleótido por M184V en comparación con la de la enzima que procedía del virus no resistente.

La presencia de mutaciones, entre ellas las asociadas a resistencias a los antirretrovíricos, es una consecuencia de la gran variabilidad genética del virus, ocasionada por la baja fidelidad de copia de la transcriptasa inversa (TI) y su predominio en las cuasiespecies el resultado de un fenómeno de selección. Así pues, un agente terapéutico eficaz

debería ser aquel que aumentara la fidelidad de la TI, disminuyendo de esta forma la variabilidad genética. Con respecto al 3TC, la mutación M184V (metionina a valina) confiere niveles altos de resistencia, hasta 1.000 veces mientras que sólo niveles bajos de resistencia, como mucho de 3 a 20 veces a ddI y ddC.

Desde el punto de vista clínico, la resistencia al 3TC se presenta en la mayor parte de los pacientes a los que se les ha administrado el fármaco en monoterapia durante más de doce semanas. Sin embargo, su evolución ha sido muy buena a pesar de los altos niveles de resistencia que presentan, y su carga vírica se mantiene por debajo de los niveles iniciales.

Esta observación sugirió que la selección de virus con la mutación M184V vendría acompañada de la capacidad del sistema inmune para eliminar la replicación vírica. Así, estudiaron los títulos de anticuerpos neutralizantes de pacientes que habían sido tratados con 3TC durante 48 semanas, comparándolos con pacientes que habían recibido AZT. Encontraron que en los pacientes tratados con AZT la caída de los anticuerpos neutralizantes fue siete veces más rápida que en los tratados con 3TC.

Estos resultados sugieren que la mutación M184V podría conferir una fidelidad aumentada a la TI, evitando así la aparición de virus con variación en las proteínas de la envoltura, los cuales escaparían de la neutralización por los anticuerpos anti-VIH-1 preexistentes o los linfocitos citotóxicos.

Para evaluar con mayor precisión la capacidad de variación entre virus salvaje y virus con la mutación M184V, se usaron protocolos de selección de fármacos que vigilan a lo largo del tiempo la aparición de resistencias. Así, los virus salvajes y aislados clínicos sensibles se replicaron en cultivos con concentraciones crecientes de AZT, lo que sugiere la aparición de variantes resistentes. Por el contrario, la replicación de un virus de laboratorio que poseía la mutación M184V fue inhibida por el AZT, de la misma manera que varios aislados clínicos que poseían la misma mutación.

La disminución de la capacidad para seleccionar en cultivos celulares variantes resistentes a los fármacos cuando existe la mutación M184V, estaría acorde con la hipótesis de que esta mutación puntual conferiría una fidelidad mayor de la transcriptasa inversa.

Sin embargo, deben considerarse otras posibles explicaciones para el retraso en la aparición o la ausencia de crecimiento de variantes con resistencias a partir de virus con la mutación M184V. La primera sería una tasa de replicación menor en las variantes con esta mutación, pero a través de experimentos de crecimiento competitivo se ha visto que no es el caso.

Otra explicación posible podría ser que la mutación M184V confiriera un aumento de sensibilidad a los distintos fármacos probados en este estudio (AZT, d4T, nevirapine, delavirdine y saquinavir). Tampoco se ha podido demostrar esta hipótesis.

Margaret Tisdale, del grupo de Larder, describió que la mutación M184V con la T215Y conduciría a una resensibilización frente al AZT, pero la reciente descripción por Goulden et al (1996) de resistencias dobles a AZT y a 3TC, comentado en el número anterior de esta revista, pone en duda los hallazgos descritos, realizados en un clon molecular. Otros estudios confirman esta doble resistencia de alto nivel.

Finalmente, con objeto de confirmar directamente el efecto del cambio M184V sobre la fidelidad de la polimerasa, se usó un ensayo que mide la cinética de incorporaciones erróneas de nucleótidos de los virus salvajes y con la mutación M184V, comprobándose una mayor fidelidad de inserción (factor de 3,2 veces mayor) en los virus con la mutación que en los salvajes, en el sistema *in vitro* usado, pero que puede ser mucho mayor *in vivo*.

Esta mayor fidelidad produciría menor variación y por tanto una tasa de evolución más lenta de las cuasiespecies, lo que llevaría consigo un beneficio adicional, como sería la capacidad del sistema inmune para eliminar los virus ya que serían menos capaces de generar mutantes de escape inmunológico.

Así, en los pacientes tratados con 3TC se observa una eficacia continuada de la respuesta inmune anti-VIH, que se sugiere por la caída de la carga vírica con alta resistencia a 3TC y la menor capacidad del suero para neutralizar los aislados víricos obtenidos secuencialmente en distintos tiempos.

Si la teoría de la mayor fidelidad fuera cierta, ¿por qué la carga vírica no sigue disminuyendo indefinidamente en los individuos tratados con 3TC? La contestación podría ser que la gran variabilidad genética de la transcriptasa inversa (TI) del VIH, conduciría a una gran proporción de partículas víricas defectivas.

La aparición de una TI con fidelidad aumentada podría tener consecuencias en el tratamiento de los pacientes. Así, el valor real del 3TC sería seleccionar la mutación M184V, más que como antivírica, y tras un tiempo con 3TC y antes de administrar otro antirretrovírico dirigido frente a otro componente vírico, como la proteasa, se debería evaluar la proporción de virus con la mutación. Así, la población vírica sería no sólo sensible al inhibidor de la proteasa sino menos probable que desarrollara resistencias frente a él.

#### R. Nájera Morrondo

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

## COMENTARIOS A LA BIBLIOGRAFÍA INTERNACIONAL

### EPIDEMIOLOGÍA Y PREVENCIÓN

#### Retraso en los informes: revisión por medio de un estudio de simulación y aplicación a los datos españoles sobre SIDA

Sánchez Sellero C, Vázquez Fernández E, González Manteiga W, et al. Reporting delay: a review with a simulation study and application to Spanish AIDS data. *Statistics in Medicine* 1996; 15: 305-321.

*Para corregir el efecto que produce el retraso en presentar el informe o los datos de incidencia relativos al SIDA, se analizaron tres métodos de estimación: logarítmico lineal de Poisson, regresión logística mixta logarítmico-lineal y truncamiento.*

*Los primeros dos métodos transformaron los datos en una tabla de contingencias. La diferencia entre ambos es la hipótesis del retraso estacional, que solamente se asume en el primero. Se propone una corrección en el primer método para mejorar sus propiedades asintóticas.*

*El método de truncamiento se basa en el estimador del producto límite.*

*Se llevó a cabo un estudio de simulación para examinar el funcionamiento de los tres métodos (medias, variaciones y errores cuadráticos medios). Se aplicaron todos a los datos de la Comisión Nacional del SIDA (España), mostrando una mejora en la eficiencia de los informes.*

En todos los sistemas de información transcurre un tiempo desde que ocurre un hecho hasta que se ve reflejado de forma definitiva en las estadísticas. Ante esta limitación existen dos tipos de respuesta. La mayoría de estos sistemas trabajan con un margen de tiempo (que a veces puede ser de varios años) hasta que consideran completada la recepción de datos, y sólo cuando la información puede considerarse definitiva realizan su difusión. Por el contrario, la gran alarma social ocasionada por la epidemia de SIDA obligó, desde los primeros momentos, a que en todos los países se hiciera un esfuerzo especial por difundir la información sobre su extensión en cada momento de forma inmediata, aun a costa de que la información no estuviera completada. Esta pauta ha sido seguida por los registros de SIDA de la mayoría de los países del mundo y ha permitido disponer una información más actual sobre el SIDA que sobre otras en-

fermedades. Como contrapartida de ello, la incidencia de SIDA en los últimos meses aparece siempre infraestimada, pudiendo dar la impresión errónea de un descenso, aun cuando éste no haya ocurrido. Para dar solución a este problema, varios autores, entre ellos P. Rosenberg y S. Heisterkamp, desarrollaron procedimientos matemáticos para corregir el efecto del retraso en la notificación sobre la incidencia en los períodos más recientes. Estos procedimientos supusieron un gran avance para el estudio de la tendencia del SIDA, pero presentaban algunos problemas. En primer lugar, no disponíamos de *software* informático estándar para su aplicación. Además estos procedimientos asumían que los registros de SIDA no habían tenido cambios importantes a lo largo de su historia; en otras palabras, que el retraso en la notificación no había cambiado a lo largo del tiempo. Estas asunciones no se cumplen con frecuencia. Tal es el caso de muchas de las Comunidades Autónomas Españolas, donde la eficiencia de la notificación de casos ha mejorado notablemente a lo largo del tiempo, reduciéndose de forma importante los retrasos.

En el presente trabajo, los autores se plantean esta problemática, y para ello, desarrollan y aplican a los datos de SIDA de España tres metodologías diferentes de corrección del retraso: el método *log-lineal* de Poisson, el método de regresión *log-logit* y el método de truncación. En líneas generales, los dos primeros analizan los retrasos agrupándolos en categorías, mientras que el tercero los estudia de forma continua. El segundo procedimiento, como característica diferencial, contempla la posibilidad de cambios en la duración de los retrasos de notificación a lo largo del tiempo, mientras que los otros asumen que el retraso es constante. Al aplicar los tres métodos a los casos de SIDA en España, los autores encuentran que el segundo es el que mejor se ajusta a la realidad, y que los otros dos tienden a corregir en exceso la incidencia. Como conclusiones prácticas de este estudio podemos extraer las siguientes:

- 1) La eficiencia de la notificación de casos de SIDA en España ha mejorado de forma importante, reduciéndose el retraso de notificación.
- 2) Por ese motivo, el método de corrección del retraso que funciona mejor en el caso de España es el de regresión *log-logit*.
- 3) Los propios autores de trabajo han desarrollado un *software* informático de fácil manejo que implementa los tres procedimientos citados.

J. Castilla Catalán

Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Madrid.