

trasa la aparición de SIDA o que el empleo precoz de ZDV no aumenta la supervivencia cuando el paciente desarrolla SIDA. Aunque los propios autores hacen referencia a diversos trabajos, incluyendo su experiencia propia, en los que se demuestra que el empleo de ZDV frente a placebo alarga la supervivencia de los pacientes con SIDA, comentan que con los datos obtenidos se pone de manifiesto que esta supervivencia no está alargada si el tratamiento se inicia antes de la aparición del SIDA; esto sugeriría que el desarrollo de SIDA en un paciente ya tratado con ZDV sería la expresión de la pérdida de eficacia de ésta. No obstante, en el trabajo se pone de manifiesto que existen variables que de alguna manera pueden predecir una peor evolución del paciente, y por otra parte, que los pacientes intolerantes a la ZDV desarrollaron SIDA más precozmente y que su mediana de supervivencia global desde el inicio del tratamiento fue menor.

En conclusión, el trabajo no esclarece la enorme cantidad de dudas existentes sobre el manejo de la terapia antirretrovírica. Refuerza la hipótesis de la necesidad de cambiar de esquema terapéutico si la enfermedad progresa, pero continúa sin saberse cuál sería el momento idóneo (los autores sugieren que el desarrollo de SIDA podría marcar el momento óptimo, pero probablemente se precisan más datos que avalen esta hipótesis, teniendo en cuenta, además, que recientemente se han cambiado los criterios de SIDA y que se aplica una nueva clasificación en la que se tiene en consideración el estado inmunológico del paciente en lo referente al recuento de linfocitos CD4). Cada vez parece más necesario disponer de marcadores virológicos que permitan hacer un uso más adecuado de los fármacos antirretrovíricos.

J. Verdejo Ortés

Centro Nacional de Investigación Clínica y Medicina Preventiva.
Instituto de Salud Carlos III. Madrid.

Efectos del aciclovir por vía oral en dosis altas sobre afecciones por herpes virus y supervivencia en pacientes con enfermedad avanzada por el VIH: estudio doble ciego, controlado con placebo

Youle MS, Gazzard BG, Johnson MA, et al. Effects of high-dose oral acyclovir in herpesvirus disease and survival in patients with advanced HIV disease: a double-blind, placebo-controlled study. *AIDS* 1994; 8:641-649.

Objetivo. Determinar la eficacia del aciclovir administrado por vía oral en dosis altas para prevenir la infección por citomegalovirus (CMV) y otras enfermedades por herpes virus en pacientes con enfermedad avanzada por el VIH, y evaluar su efecto sobre la supervivencia del paciente. **Diseño.** Ensayo randomizado, doble ciego, controlado con placebo, de hasta un año de tratamiento.

Localización. Clínicas de pacientes ambulatorios de 16 hospitales de Europa y Australia.

Participantes. Un total de 302 pacientes con enfermedad por el VIH en estadio IV según los criterios del Centro para el Control y Prevención de las Enfermedades, seropositivos para el CMV y con recuentos de linfocitos CD4+ $\leq 150 \times 10^6/l$.

Intervenciones. Aciclovir por vía oral (800 mg, cuatro veces al día) o un placebo comparable durante 48 semanas.

Principales medidas de los resultados. El tiempo para el desarrollo de enfermedad por el CMV u otros herpes virus. De acuerdo con los resultados de otro estudio, el protocolo se ajustó para hacer de la supervivencia el segundo objetivo principal.

Resultados. El aciclovir fracasó en reducir la incidencia de la enfermedad por CMV: la probabilidad de desarrollar enfermedad por CMV al año fue del 0,24 y del 0,23 en los grupos de placebo y de aciclovir, respectivamente ($p=0,53$). Sin embargo, el aciclovir redujo significativamente la probabilidad de morir en el año de seguimiento (desde el 0,39 al 0,23; $p=0,018$). Como se esperaba, el aciclovir redujo significativamente la incidencia y la frecuencia de las afecciones por el virus herpes simple. No hubo diferencias notables entre los grupos de tratamiento en los acontecimientos clínicamente adversos ni cambios en los parámetros hematológicos que significativamente desde el punto de vista clínico indicaron toxicidad inducida por los fármacos.

Conclusiones. La alta dosis de aciclovir fracasó en reducir la incidencia de enfermedad por CMV, pero redujo significativamente la probabilidad de morir al año del seguimiento.

La enfermedad por CMV en los pacientes con enfermedad avanzada por el VIH es causa frecuente de morbilidad, por lo que su prevención constituye un auténtico reto. El aciclovir se ha mostrado eficaz en la prevención de la enfermedad por CMV en los trasplantados de médula ósea y en los trasplantados renales. En función de estos datos, Youle MS et al diseñan el estudio comentado a fin de valorar si el aciclovir previene la enfermedad por CMV en pacientes con infección VIH; paralelamente analizan la supervivencia.

Los resultados de los autores ponen de manifiesto que el aciclovir es ineficaz en la prevención de la enfermedad por CMV, aunque disminuye las infecciones por virus herpes simple. Estos datos concuerdan con otros ya publicados en la literatura, y refuerzan que el aciclovir, aun en dosis elevadas, resulta ineficaz en la prevención de la enfermedad por CMV en pacientes VIH positivos. Es de esperar que futuros estudios con otros fármacos, como el valciclovir (ACTG 204) o el ganciclovir administrado por vía oral nos permitan prevenir la enfermedad por CMV.

Sin embargo, y de forma similar a como ya se había comunicado en la literatura, el grupo de pacientes que recibió aciclovir en lugar de placebo presentó una menor mortalidad. Se desconoce el motivo de esta diferencia, pero los autores especulan con la posibilidad de que el aciclovir inhiba a otros virus de la familia herpes que puedan actuar como cofactores de la infección VIH potenciando la progresión. Asimismo, comentan que las principales causas de mortalidad fueron el sarcoma de Kaposi, las micobacteriosis y los linfomas, y que, por tanto, es obligado en futuros estudios conocer el papel que el aciclovir puede jugar en estas enfermedades. En este sentido comentan la posibilidad de que virus de la familia herpes puedan estar

involucrados, al menos en parte, en la patogénesis del sarcoma de Kaposi; asimismo, comentan que *in vitro* la infección por CMV estimula el crecimiento intracelular de *Mycobacterium avium* en macrófagos humanos.

En conclusión, parece claro que el aciclovir, incluso en dosis elevadas, es incapaz de prevenir la enfermedad por CMV en pacientes VIH positivos, por lo que se precisan otras alternativas actualmente en estudio. Por otra parte, el aumento de la supervivencia que provoca el aciclovir obliga a profundizar en la patogénesis de la enfermedad provocada por el VIH y en el papel que puedan jugar virus de la familia herpes en la propia infección VIH o en algunas de sus complicaciones.

J. Verdejo Ortés

Centro Nacional de Investigación Clínica y Medicina Preventiva
Instituto de Salud Carlos III. Madrid.

El papel de los azoles en el tratamiento y profilaxis de la enfermedad criptocócica en la infección por VIH

Nelson MR, Fisher M, Cartledge J, et al. The role of azoles in the treatment and prophylaxis of cryptococcal disease in HIV infection. *AIDS* 1994; 8:651-654.

Objetivo. Evaluar el papel de la terapia con azol en el tratamiento y profilaxis de la criptococosis en individuos VIH seropositivos.

Diseño del estudio. Revisión retrospectiva de casos.

Localización. Una unidad dedicada al VIH en Londres, Reino Unido.

Pacientes. Cincuenta individuos con antígenos criptocócicos positivos o cultivos positivos de cualquier lugar entre el 1 de enero de 1985 y el 31 de diciembre de 1992.

Resultados. Treinta y ocho pacientes presentaron inicialmente meningitis y doce una enfermedad alternativa, cinco de los cuales desarrollaron posteriormente enfermedad meningea. Los doce pacientes que presentaron meningitis recibieron tratamiento supresor crónico después del diagnóstico de enfermedad criptocócica. Dos pacientes que recibieron itraconazol desarrollaron meningitis así como tres de los cuatro tratados con 200 mg de fluconazol al día, pero ninguno de los seis que recibieron 400 mg de fluconazol al día. El tratamiento de la meningitis criptocócica resultó eficaz en 17 de los 19 pacientes a los que se administró fluconazol, pero solamente en tres de los seis que recibieron itraconazol. Después del tratamiento eficaz de la meningitis, cinco de los siete pacientes a los que se administró itraconazol y cinco de los siete a los que se administró 200 mg de fluconazol al día recayeron, en comparación con los tres de 25 que recibieron 400 mg diarios de fluconazol.

Conclusiones. El fluconazol es un tratamiento eficaz en la meningitis criptocócica. En la profilaxis que sigue a la meningitis, el tratamiento de elección es una dosis de 400 mg de fluconazol; las dosis más bajas están asociadas a un índice de recaída más alto.

La criptococosis es la micosis más grave que puede aparecer en pacientes VIH positivos. Su prevalencia varía de unos países a otros, siendo más alta en Estados Unidos que en Europa.

Existe acuerdo casi general en que las dosis de inducción con anfotericina B deben situarse alrededor de 0,7 mg/kg/día, durante unas seis semanas. Dada la toxicidad y dificultad en usar este medicamento, existe la tendencia a realizar un tratamiento de inducción secuencial, las dos primeras semanas con anfotericina B y las otras cuatro con fluconazol, sin embargo, no existen estudios comparativos con la pauta clásica y no podemos aseverar que sea mejor. El tratamiento supresivo crónico con fluconazol 200 mg diariamente ha mostrado ser más efectivo que la anfotericina B en dosis semanales para la prevención de las recaídas.

En el estudio retrospectivo de Nelson et al se valora la eficacia de la profilaxis secundaria con fluconazol (200 mg ó 400 mg) y de itraconazol (400 mg) en la prevención de recaídas de criptococosis en pacientes con SIDA, concluyendo que el itraconazol es poco adecuado tanto para el tratamiento como para la profilaxis de esta micosis, y que el fluconazol en dosis de 400 mg/día es significativamente más eficaz para evitar recaídas que en dosis de 200 mg/día. La alta tasa de recaídas (5 de 7) que evidencian en pacientes que realizaban la profilaxis secundaria con 200 mg/d de fluconazol ha podido ser debida a que la inducción con anfotericina sólo la realizaban durante dos semanas.

Sin embargo, los autores no definen claramente dosis y duración del tratamiento de inducción de la meningitis criptocócica ni el motivo de elección de una pauta u otra, tanto de la inducción como de la profilaxis secundaria. Además, dosis de 400 mg/día de fluconazol sería más un tratamiento crónico de inducción que una verdadera profilaxis secundaria. Todos estos hechos dificultan en gran medida la valoración del estudio y ponen en dudas sus conclusiones. Es necesario esperar los resultados de estudios prospectivos randomizados en curso para confirmar qué dosis es la más adecuada para la profilaxis secundaria de la criptococosis.

F. Laguna Cuesta

Centro Nacional de Investigación Clínica y Medicina Preventiva.
Instituto de Salud Carlos III. Madrid.

Estudio de 12 meses de los efectos de la zidovudina por vía oral sobre el funcionamiento del neurodesarrollo en una cohorte de niños nacidos en ciudad infectados verticalmente por el VIH

Nozyce M, Hoberman M, Arpadi S, et al. A 12-month study of the effects of oral zidovudine on neurodevelopmental functioning in a cohort of vertically HIV-infected inner-city children. *AIDS* 1994; 8:635-639.

Objetivo. Examinar los efectos de la zidovudina administrada por vía oral sobre el «funcionamiento» del neurodesarrollo en niños infectados por el VIH.