

de IL-2. Dicho de otro modo, «tat» puede regular la expresión de IL-2 en células no infectadas por VIH. Por último, en cultivos de células Jurkat y de células T normales de sangre periférica en presencia de sobredañantes de células HeLa-«tat» que contienen «tat», los autores observan incremento de ARNm de IL-2 y aumento de la IL-2 secretada al medio de cultivo. Por consiguiente, el efecto de «tat» tiene también lugar sobre el gen endógeno de IL-2.

Como consecuencia de los resultados obtenidos, los autores sugieren que «tat» podría inducir en órganos linfoides *in vivo*

un incremento de producción de IL-2 por parte de células T infectadas y no infectadas por VIH, la cual, a su vez, induciría un incremento de la replicación vírica y contribuiría a la disfunción inmunológica asociada a la infección VIH. Este trabajo tiene interés porque contribuye al conocimiento de los mecanismos moleculares implicados en la patogenia de la infección VIH.

E. Fernández-Cruz Pérez
Hospital Gregorio Marañón. Madrid.

COMENTARIOS A LA BIBLIOGRAFÍA INTERNACIONAL

TERAPÉUTICA

Estudio transversal de la susceptibilidad de los aislados de *Candida* a los fármacos antifúngicos y correlación *in vitro* e *in vivo* en los pacientes infectados por el VIH

Chavanet P, López J, Grappin M, et al. Cross-sectional study of the susceptibility of *Candida* isolates to antifungal drugs and *in vitro-in vivo* correlation in HIV-infected patients. AIDS 1994; 8:945-950.

Objetivos. *Investigar: a) la frecuencia de las resistencias clínicas al tratamiento oral con polienos o azol de la candidiasis oral, b) la frecuencia de las resistencias in vitro de las cepas de *Candida*, c) la relación entre las susceptibilidades de las especies de *Candida* in vitro y el estado in vivo en los pacientes con VIH.*

Diseño. *Estudio transversal prospectivo.*

Localización. *Clínica de atención terciaria del Hospital Bocage, Dijon, Francia.*

Pacientes. *Pacientes infectados por el VIH con o sin candidiasis oral.*

Intervenciones. *Examen clínico, frotis oral para las investigaciones micológicas.*

Principales medidas de los resultados. *El diagnóstico clínico de la candidiasis oral, la identificación del tratamiento antifúngico administrado en el mes anterior, la identificación de las especies de *Candida*, antimicograma y determinación de la concentración inhibitoria mínima (CIM) para el fluconazol, y la medición del recuento de células T-helper.*

Resultados. *En un período de dos meses, se estudiaron 154 pacientes infectados por el VIH: 46 heterosexuales, 51 usuarios de droga por vía intravenosa (UDI), 52 homosexuales y cinco receptores de transfusiones sanguíneas. Los porcentajes de pacientes con candidiasis oral fueron: 41%, 80%, 44% y 20%, respectivamente ($p<0,05$); la media de los recuentos de células T-helper fue de 200, 135, 210 y 238 $\times 10^6/l$ células, respectivamente ($p<0,05$). Veintidós pacientes (14,3%) habían recibido recientemente tratamiento con azol y 29 (18,8%) un tratamiento reciente con polieno por vía oral. Entre los 84 pacientes con y los 70 pacientes sin candidiasis oral, se aislaron 78 y 28 cepas de *Candida*, respectivamente. Aunque *Candida albicans* representó la mayoría de las especies de *Candida* (88 cepas, 83%), en pacientes que habían recibido recientemente un tratamiento antifúngico se aislaron más frecuentemente cepas no-albicans. Ninguna cepa fue resistente al ketoconazol, miconazol o econazol; sin embargo, seis (5,6%), 16 (15%) y diez (9,5%) respectivamente eran moderadamente susceptibles a los tres fármacos. Doce (13,6%) de las 88 cepas de *C. albicans*, cinco de las seis de *Candida (Torulopsis) glabrata*, una de las cinco a *C. tropicalis* y las tres cepas de *C. krusei* fueron resistentes al fluconazol. Estas cepas resistentes se distribuyeron de la siguiente forma: el 41,1% de las cepas de *C. albicans* resistentes al fluconazol se aislaron de pacientes que habían recibido recientemente terapia con azol, el 17,6% de pacientes que recibieron recientemente polieno oral, y el 3,7% de pacientes que no habían recibido recientemente ningún tratamiento antifúngico ($p=0,004$). La CIM media de estas tres categorías de aislados fue del 3,6; 1,6 y 0,6 mg/l, respectivamente ($p=0,06$).*

Conclusiones. *La candidiasis oral y los aislados de *Candida* resistentes al fluconazol se encontraron con mayor frecuencia en los UDI. Los tratamientos que utilizan azoles seleccionan cepas no-albicans y están asociados con una disminución de las susceptibilidades de las cepas de *C. albicans* al fluconazol en particular. Estos hallazgos muestran que se debería evitar el tratamiento prolongado con azol en pacientes severamente inmunodeprimidos.*

Existe actualmente un interés creciente por hallar un método microbiológico óptimo para medir las sensibilidades a antifúngicos de los hongos y que se correlate bien con los resultados del tratamiento antifúngico. Por otro lado, cada vez son más numerosos los autores que describen cepas de *Candida* resistentes a antifúngicos, especialmente en pacientes VIH positivos.

En el presente trabajo se estudian los hongos cultivados de la orofaringe de pacientes VIH positivos vistos a lo largo de dos meses en un centro, tuvieran o no candidiasis oral clínica. Para medir las sensibilidades utilizan un método de microdilución con lectura de la turbidez mediante un espectrofotómetro. La definición de eficacia clínica al tratamiento queda mal explicada porque no define dosis ni duración del tratamiento. Los autores encuentran que los pacientes UDI presentaban más candidiasis oral y más cepas de *Candida* resistentes a fluconazol. Sin embargo, estos pacientes estaban significativamente más inmunodeprimidos que los demás, por lo que es probable que esta variable haya podido influir en dichos resultados, ya que la resistencia a fluconazol aparece en pacientes muy inmunodeprimidos. Asimismo, los autores no establecen una correspondencia plena entre el hallazgo de cepas microbiológicamente resistentes a fluconazol con el fracaso al tratamiento con dicho medicamento, por lo que es difícil y aventurado dar unas conclusiones en cuanto a correlación *in vivo* e *in vitro*.

Otro interesante dato aportado es que no hallan resistencias cruzadas entre fluconazol y ketoconazol. Este dato está en contraposición a lo aportado en la literatura y a nuestra propia experiencia. Las cepas de *C. albicans* con CMI progresivamente crecientes a fluconazol desarrollan un aumento simultáneo de las CMI a ketoconazol e itraconazol, indicando el desarrollo de resistencia cruzada a azoles.

A pesar de todo lo expuesto, los autores reflejan un hecho muy extendido, y es que el uso prolongado de azoles en

pacientes inmunodeprimidos conduce a la selección de cepas de *C. albicans* resistentes a fluconazol y de cepas de *C. no-albicans*, algunas de éstas naturalmente resistentes también a fluconazol.

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

Atovacuona por vía oral en comparación con pentamidina por vía intravenosa para la neumonía por *Pneumocystis carinii* en pacientes con SIDA

Dohn MN, Weinberg WG, Torres RA, et al. Oral atovaquone compared with intravenous pentamidine for *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS. *Ann Intern Med* 1994; 121:174-180.

Objetivos. Probar la hipótesis de que el índice de éxito terapéutico de la atovacuona por vía oral no es peor que el de la pentamidina por vía intravenosa en el tratamiento primario de la neumonía por *Pneumocystis carinii* leve o moderada en pacientes con el síndrome de la inmunodeficiencia adquirida, y detectar diferencias entre los índices de toxicidad de los dos tratamientos.

Diseño. Los pacientes se asignaron de forma randomizada para recibir 21 días de tratamiento abierto tanto con atovacuona, 750 mg por vía oral con las comidas tres veces al día, como con pentamidina por vía intravenosa, de 3 a 4 mg/kg de peso corporal una vez al día.

Localización. Estudio multicéntrico que incluía las instalaciones universitarias y de la comunidad.

Pacientes. Se eligieron pacientes con infección por el VIH y una clínica compatible con una neumonía por *P. carinii*. Para mayor seguridad y eficacia de los análisis, se enfatizó el que la neumonía fuera confirmada histológicamente en los pacientes con neumonía por *P. carinii*.

Mediciones. Los pacientes se monitorizan mediante evaluaciones clínicas y de laboratorio de la eficacia terapéutica y de los efectos secundarios durante la fase de tratamiento agudo y durante ocho semanas después de que se suspendiera el tratamiento.

Resultados. Como tratamiento inicial de un episodio de neumonía por *P. carinii* confirmado histológicamente, 56 pacientes recibieron atovacuona y 53 pentamidina. Con atovacuona fueron tratados eficazmente más pacientes (57%) que con pentamidina (40%), una diferencia del 17% (IC 95%, de -3% a 38%; p=0,085), pero más pacientes fracasaron en la respuesta a la atovacuona (29%) que a la pentamidina (17%), una diferencia del 12% (IC, de -6% a 29%; p=0,18). La interrupción del tratamiento original debido a efectos secundarios considerables fue más frecuente en el grupo de la pentamidina (36%) que en el grupo de la atovacuona (4%) (diferencia, -32%; IC, de -48% a -17%; p<0,001). Nueve pacientes de cada grupo de tratamiento murieron durante el estudio.

Conclusiones. La atovacuona por vía oral y la pentamidina por vía intravenosa tienen índices terapéuticos similares en el tratamiento eficaz de la neumonía por *P. carinii* leve o moderada, pero la atovacuona tiene significativamente menos efectos secundarios que limiten el tratamiento.

La prevalencia de la neumonía por *Pneumocystis carinii* (NPC) en pacientes VIH positivos ha descendido mucho, gracias al uso generalizado de la profilaxis primaria y secundaria para la misma. Sin embargo, continúa siendo un proceso frecuente y potencialmente grave. Actualmente disponemos de un aceptable número de medicaciones eficaces contra el mismo. La que ofrece mejores resultados es el trimetoprim-sulfametoaxazol (TMP-SMX), pero se le ha asociado a un elevado número de efectos secundarios que obligan a suspender su uso. Hasta hace poco la pentamidina era el segundo medicamento de elección, pero también sus efectos secundarios como insuficiencia renal, hipotensión, diabetes o hipoglucemia la han hecho poco atractiva. Otras combinaciones terapéuticas como clindamicina-primaquinia, trimetrexate-leucovorín o trimetoprim-dapsone también han mostrado buenas tasas de curación pero la experiencia con las mismas es limitada.

En el presente estudio comparan el tratamiento con pentamidina (3 ó 4 mg/kg/día por vía intravenosa) frente a atovacuona (750 mg/8 horas por vía oral) en pacientes con NPC confirmada e intolerantes a TMP-SMX. Los dos grupos presentaron las mismas tasas de curación pero los pacientes tratados con pentamidina tuvieron mayor grado de toxicidad (41% frente a 7%), que obligó a suspender el tratamiento en muchos de ellos.

Este estudio demuestra que la atovacuona puede ser una cómoda alternativa de tratamiento en los pacientes intolerantes a TMP-SMX, aunque la tasa de curación para la atovacuona fue inferior a lo esperado. Por suerte para nosotros la tasa de reacciones adversas serias con el TMP-SMX en nuestros pacientes con SIDA es más baja que en los pacientes estadounidenses y por tanto necesitamos menos frecuentemente medicaciones de segunda línea para el tratamiento de la neumonía por *Pneumocystis carinii*.

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

La duración del beneficio de la zidovudina en personas con infección por VIH asintomática

Volberding PA, Lagakos SW, Grimes JM, et al. The duration of zidovudine benefit in persons with asymptomatic HIV infection. *JAMA* 1994; 272:437-442.

Objetivo. Determinar el retraso en la progresión clínica, inducido por la zidovudina, en la enfermedad por el VIH

asintomática, y para valorar la relación entre este efecto y los valores iniciales del recuento de células CD4+.

Diseño e intervenciones. Se examinó la evolución de los datos del seguimiento efectuado a los individuos que participaron en el protocolo 019 del Grupo de Ensayos Clínicos del SIDA. Se administró a los sujetos una dosis diaria total de 500 mg de zidovudina etiquetada después de desentrañar el ensayo randomizado original en 1989. Los grupos de tratamiento originales incluyeron el grupo placebo, el de 500 mg de zidovudina, o el de 1.500 mg de zidovudina al día repartidos en varias dosis. Se efectuaron tres análisis distintos para valorar la duración del efecto de la zidovudina sobre la progresión hacia el SIDA o la muerte: 1) el análisis de toda la información del seguimiento de todos los sujetos, 2) el análisis de todos los sujetos pero censurando el seguimiento de los sujetos asignados originalmente al placebo en el momento en que se inició el tratamiento abierto con zidovudina, y 3) el análisis del efecto de iniciar el tratamiento con zidovudina en los sujetos que inicialmente se asignaron para recibir placebo.

Localización. Las clínicas de investigación del SIDA localizadas en la Universidad y las afiliadas a universidades que participaron en el protocolo 019 del Grupo de Ensayos Clínicos del SIDA.

Pacientes. Un total de 1.565 sujetos infectados por el VIH asintomáticos con recuentos de células CD4+ en el momento de incorporarse al estudio de menos de $0,50 \times 10^9/l$ ($500/\mu l$).

Principales medidas de los resultados. El tiempo de progresión hasta el SIDA o la muerte.

Resultados. Durante el seguimiento de hasta 4,5 años (media 2,6 años), 232 sujetos progresaron hasta el SIDA o murieron. En cada uno de los tres análisis descritos aquí, la zidovudina estuvo asociada con una disminución significativa ($p=0,008, 0,004, 0,007$) del riesgo de tal progresión. Sin embargo, cada uno de estos análisis indicó también una disminución del riesgo relativo placebo: zidovudina con la duración de la utilización ($p=0,002, 0,08, 0,04$), lo cual sugiere un efecto no permanente. La duración del beneficio pareció estar relacionada con las cifras del recuento de células CD4+, con un beneficio mayor en aquellos con recuentos más altos en el momento de incorporarse al estudio. No se encontraron diferencias significativas en la supervivencia entre aquellos que originalmente se asignaron de forma randomizada a la zidovudina o al placebo.

Conclusiones. La zidovudina en dosis de 500 mg/día causó un retraso significativo en la progresión hacia el SIDA o la muerte, pero su utilización precoz en la enfermedad asintomática no se asoció con una prolongación adicional de la supervivencia en comparación con el retraso en la iniciación. El retraso en la progresión disminuyó con el tiempo especialmente en los sujetos que en el momento de incorporarse tenían recuentos de células CD4+ menores de $0,30 \times 10^9/l$ ($300/\mu l$). Deberían examinarse las estrategias terapéuticas que alteran los regímenes medicamentosos antes de que se pierda el beneficio de la zidovudina.

El efecto beneficioso de la terapia con zidovudina como fármaco antirretrovírico en la infección por VIH-1 ha sido claramente establecido. Sin embargo, paralelamente a este hecho indiscutible, se ha evidenciado en diversos trabajos que la eficacia de la zidovudina es limitada en el tiem-

po, lo que, al menos en parte, puede explicarse por el desarrollo de mutaciones en la transcriptasa inversa que confieren al virus diferentes grados de resistencia a la zidovudina. Por otra parte, en diversos trabajos se ha establecido que la terapia precoz con zidovudina retraza la aparición de complicaciones y mejora la calidad de vida de los pacientes, pero no prolonga la supervivencia. En el ensayo EACG-020 se puso de manifiesto el efecto beneficioso de la zidovudina en pacientes con más de 500 linfocitos CD4, pero no se pudo evaluar la supervivencia por tratarse de pacientes en fases muy iniciales.

Volberding et al publican los resultados de la prolongación del ensayo ACTG 019, ya previamente comunicados en la décima Conferencia Internacional de SIDA celebrada en agosto en Japón. Los resultados vienen a confirmar los datos ya previamente conocidos: la zidovudina es eficaz en retrasar la aparición de complicaciones cuando se inicia el tratamiento precozmente; la eficacia de la zidovudina se relaciona con el número de linfocitos CD4 que tiene el paciente cuando inicia el tratamiento; la eficacia de la zidovudina es limitada en el tiempo (aproximadamente dos años en los datos publicados por el autor); el empleo precoz de zidovudina no prolonga la supervivencia aunque retrase la aparición de complicaciones; se precisan alternativas terapéuticas que sustituyan a la zidovudina en forma de monoterapia o que se asocien a la misma en forma de terapia combinada, cuando la eficacia del fármaco pueda empezar a disminuir.

En resumen, el trabajo de Volberding et al, como el propio autor comenta, pone de manifiesto el efecto beneficioso de la zidovudina en pacientes con menos de 500 linfocitos CD4, pero, paralelamente confirma la limitación temporal de la eficacia del fármaco por lo que se precisan nuevas estrategias terapéuticas.

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

El efecto de la interacción del aciclovir con la zidovudina en la progresión hacia el SIDA y en la supervivencia

Stein DS, Graham NMH, Park LP, et al. The effect of the interaction of acyclovir with zidovudine on progression to AIDS and survival. *Ann Intern Med* 1994; 121:100-108.

Objetivo. Examinar el efecto de la utilización de aciclovir en la progresión de la enfermedad y en la supervivencia de las personas seropositivas al VIH tratadas con zidovudina.

Localización. Cuatro clínicas situadas o afiliadas a universidades.

Diseño. Estudio de cohortes prospectivo de hombres homosexuales y bisexuales con un seguimiento semianual. Se desa-