

E - Resultados y discusión

E. - RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1. – Herpesvirus humanos tipos 1 y tipo 2

Resultados

Los valores de DI_{50} del ACV para los HHV-1 obtenidos mediante la técnica de REC se han situado entre 0,05 y 4,46 $\mu\text{g/ml}$ (media 0,62 y mediana 0,40 $\mu\text{g/ml}$) y para los HHV-2 entre 0,47 y 5,30 $\mu\text{g/ml}$ (media 1,70 y mediana 1,58 $\mu\text{g/ml}$) (Figura 23).

De los 131 HHV-1 estudiados, en 125 (95%) la DI_{50} del ACV fue inferior a 2 $\mu\text{g/ml}$. En el caso de los 73 HHV-2, en 53 (73%) la DI_{50} del ACV fue inferior a 2 $\mu\text{g/ml}$ y en 65 (89%) inferior a 3 $\mu\text{g/ml}$. Globalmente, los valores de DI_{50} del ACV fueron inferiores a 3 $\mu\text{g/ml}$ en el 96% de las cepas (Figura 24).

De los HHV-1, sólo en uno la DI_{50} del ACV fue superior a 3 $\mu\text{g/ml}$, y en el caso de los HHV-2 en ocho cepas (11%) la DI_{50} de éste fue superior a 3 $\mu\text{g/ml}$. Estas nueve cepas procedían de los aislamientos realizados en ocho pacientes correspondientes al 5% de los pacientes estudiados: seis con sida, uno con trasplante de corazón (al que se le aislaron dos cepas en dos episodios consecutivos) y un paciente que había recibido tratamiento prolongado con corticoides.

El valor medio de DI_{50} del ACV para las cepas de HHV-1 (0,62 $\mu\text{g/ml}$) es aproximadamente tres veces inferior al valor medio de DI_{50} del ACV para las cepas de HHV-2 (1,70 $\mu\text{g/ml}$) y existe un gran solapamiento entre los valores.

Asimismo los valores de sensibilidad al ACV son muy similares en los diferentes grupos de pacientes (Figuras 25 y 26).

A pesar de existir un espectro bastante amplio de susceptibilidades al ACV entre las cepas de HHV-1 y HHV-2 estudiadas, ninguna de ellas ha presentado valores de DI_{50} de ACV comparables al de la cepa control resistente (DI_{50} 12,56 $\mu\text{g/ml}$).

En seis pacientes se aislaron dos cepas de la misma lesión que presentaron valores de DI_{50} del ACV muy similares entre sí y que vienen reflejados en la tabla 26.

Los valores de DI_{50} del ACV para las nueve cepas de HHV-1 y HHV-2 estudiadas mediante la técnica de DUA han oscilado entre 0,51 y 4,67 $\mu\text{g/ml}$ (media 1,37 y mediana 0,78 $\mu\text{g/ml}$) para los HHV-1 y para los HHV-2 entre 0,73 y 4,22 $\mu\text{g/ml}$ (media 2,69 y mediana 3,12 $\mu\text{g/ml}$). El valor de DI_{50} del ACV para la cepa control resistente ha sido superior a 16,67 $\mu\text{g/ml}$.

Los valores de DI_{50} del ACV para las nueve cepas de HHV-1 y HHV-2 estudiadas simultáneamente por las técnicas de REC y de DUA vienen reflejados en la tabla 27. Consideramos que sería necesaria la comparación de un mayor número de cepas para poder establecer conclusiones definitivas.

Los valores de DI_{50} del FOS para los HHV-1 se han situado entre 26,93 y 127,42 $\mu\text{g/ml}$ (media 73,24 y mediana 63,86 $\mu\text{g/ml}$) y para los HHV-2 entre 32 y 127,42 $\mu\text{g/ml}$ (media 73,20 y mediana 63,86 $\mu\text{g/ml}$) (Figura 27).

De los 131 HHV-1 estudiados, en 101 (77%) la DI_{50} del FOS fue inferior a 100 $\mu\text{g/ml}$; en el caso de los 73 VHS-2, en 61 (84%) la DI_{50} fue inferior a 100 $\mu\text{g/ml}$. Todas las cepas de HHV-1 y HHV-2 presentaron valores de DI_{50} del FOS inferiores a 200 $\mu\text{g/ml}$. En el caso del FOS, los valores para ambos tipos de virus fueron similares (Figura 28) y no mostraron tampoco grandes diferencias entre los diferentes grupos de pacientes (Figuras 29 y 30).

Se ha recogido el tratamiento y la evolución de 96 episodios de infección mucocutánea (106 cepas) correspondientes a 83 pacientes y cuya enfermedad de base, tratamiento y evolución se reflejan en las tablas 28 y 29.

En 90 episodios se instauró tratamiento con ACV y las lesiones se resolvieron en 84 casos. En seis casos las lesiones no se resolvieron a pesar de que los pacientes recibieron tratamiento con ACV. Cuatro de ellos fallecieron sin haber completado el tratamiento (un paciente con trasplante de médula ósea, dos con linfoma y un paciente con sida). Los dos pacientes restantes (nº 58 y nº 71) recibieron tratamiento prolongado con ACV y aunque sus lesiones mejoraron no se curaron totalmente. Las cepas de HHV-2 aisladas de estas dos lesiones fueron susceptibles al ACV (DI_{50} de 0,94 y 1,33 $\mu\text{g/ml}$). Ambos pacientes fallecieron de uno a cuatro meses después debido a la progresión natural de su enfermedad de base (sida).

Figura 23 - Valores de sensibilidad *in vitro* al aciclovir de las 131 cepas de herpesvirus humano tipo 1 (HHV-1) y de las 73 cepas de herpesvirus humano tipo 2 (HHV-2). Fq: frecuencia.

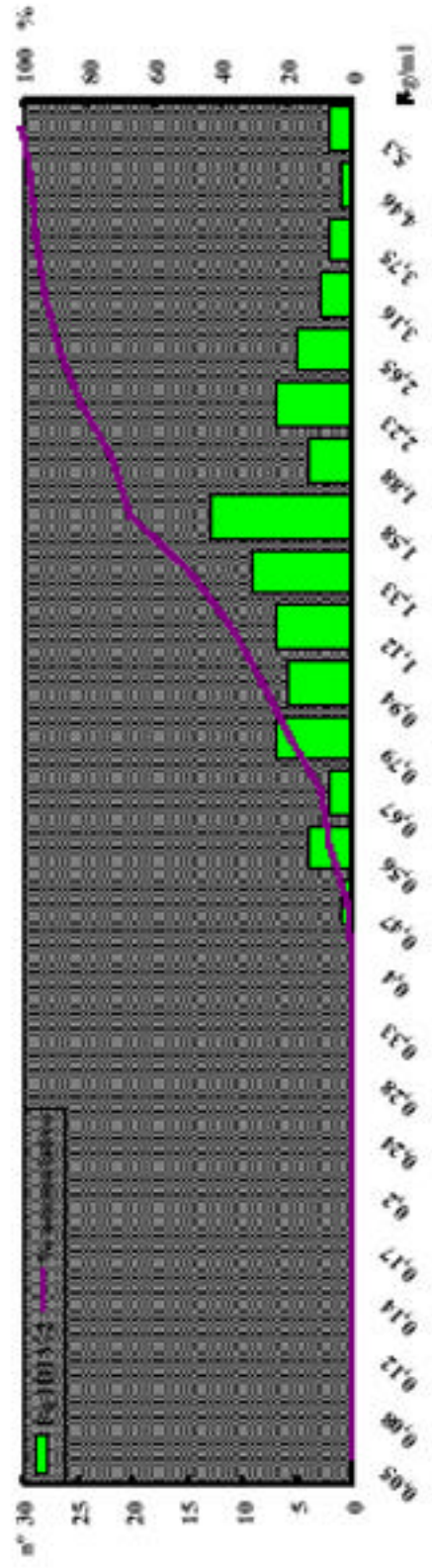
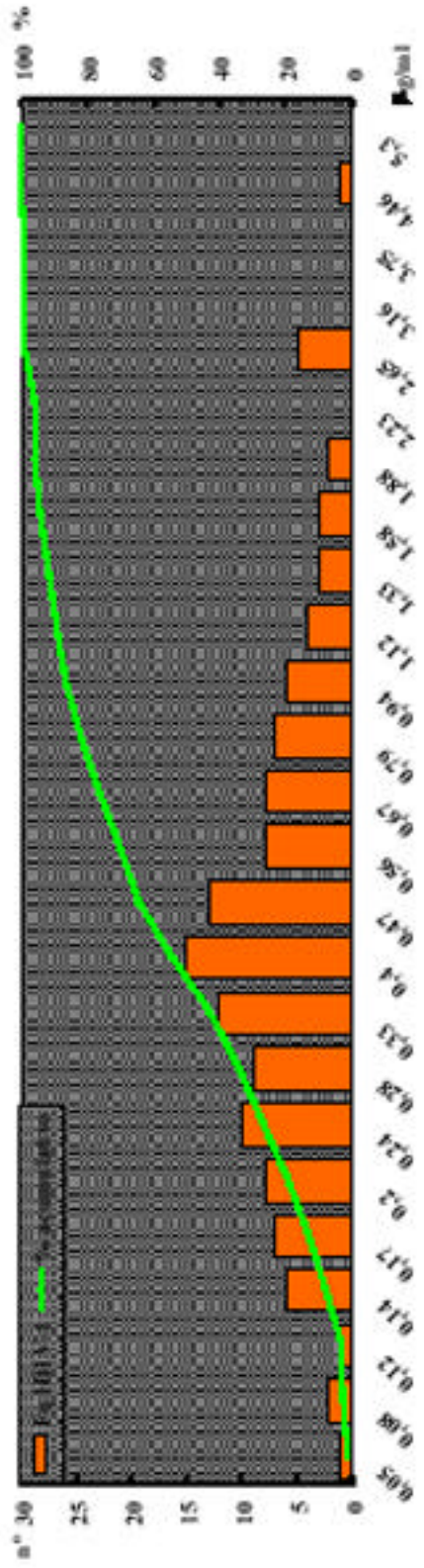


Figura 24 - Distribución de los valores de sensibilidad *in vitro* al aciclovir de las 131 cepas de herpesvirus humano tipo 1 (HF

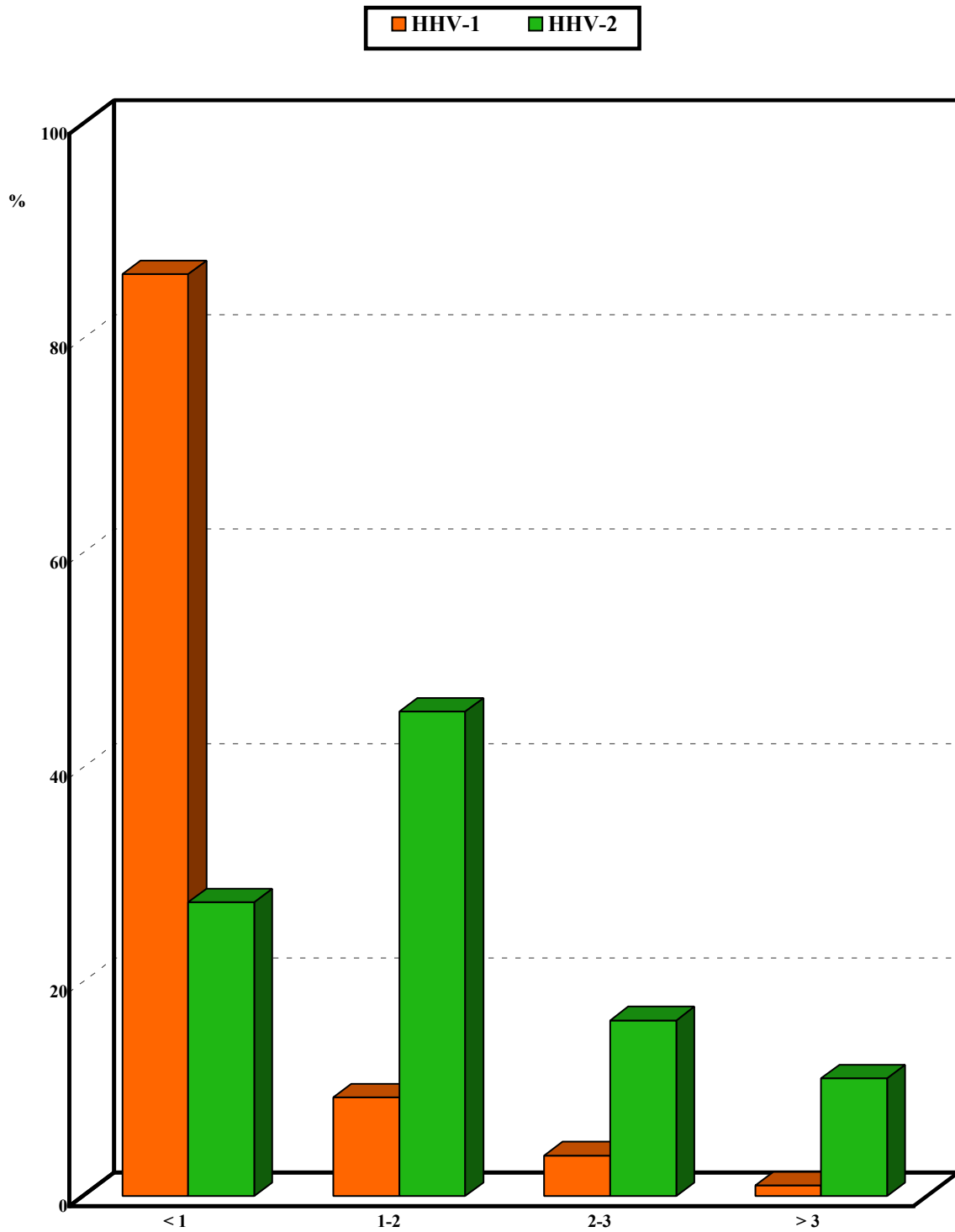
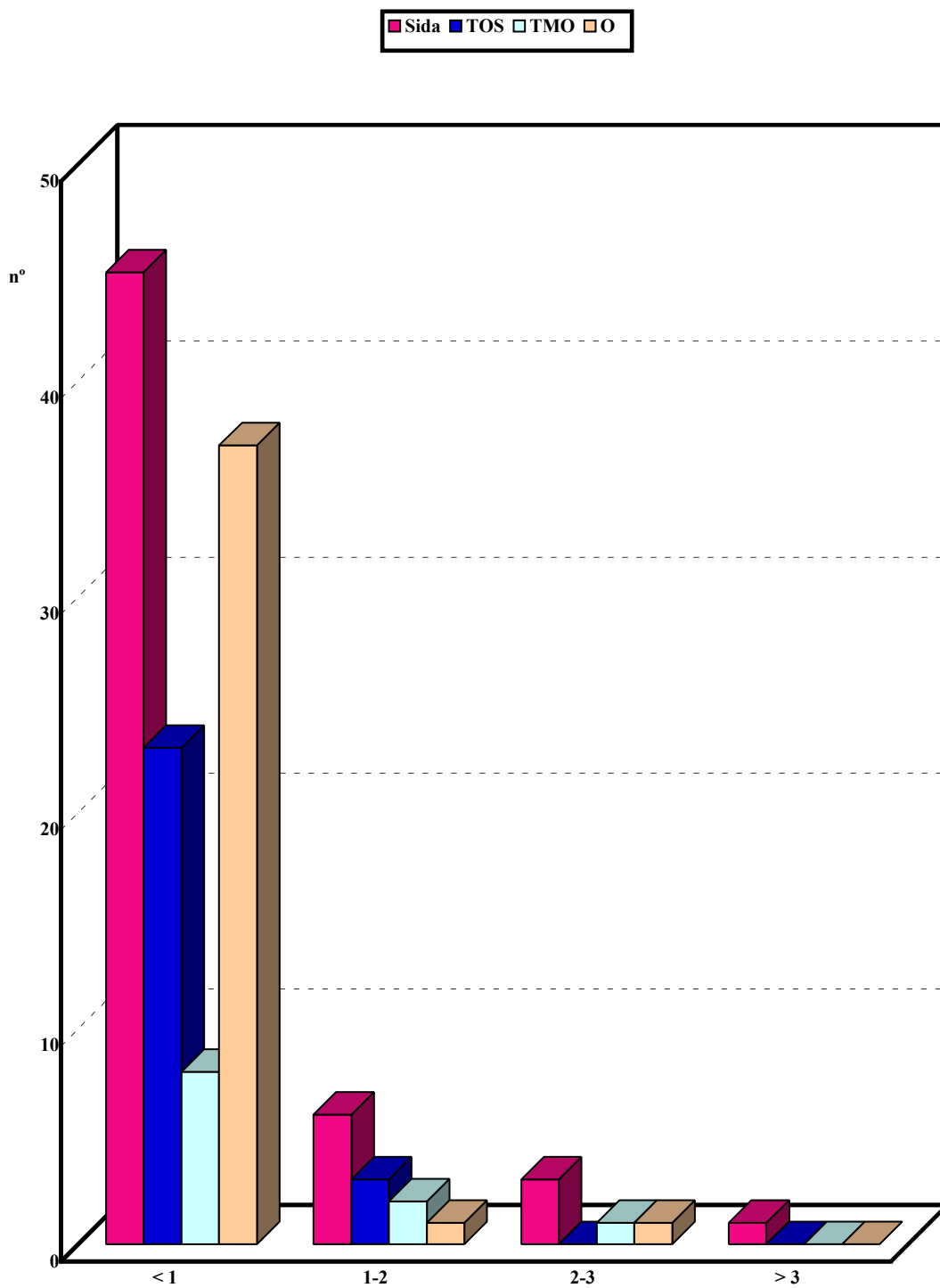
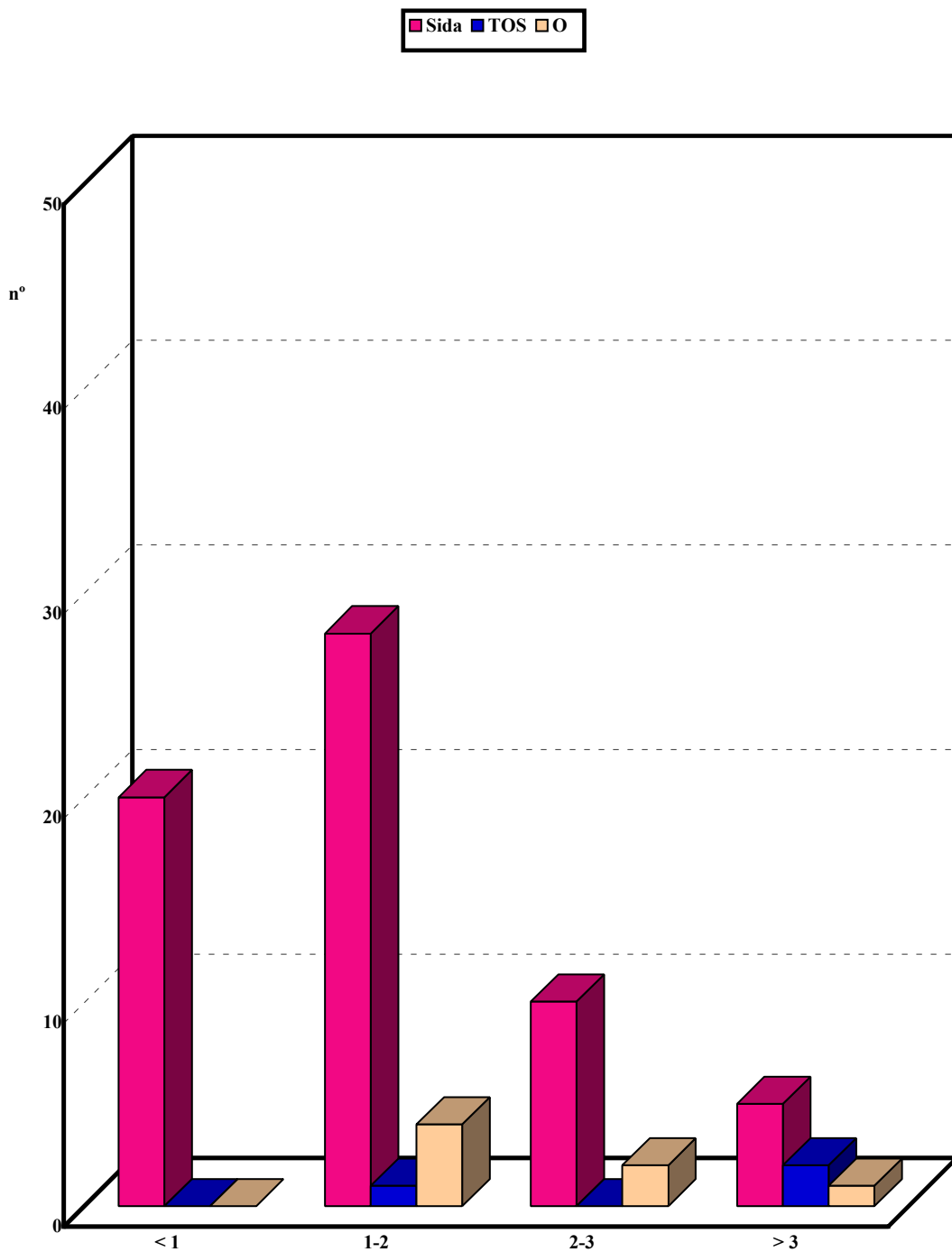


Figura 25 - Valores de sensibilidad *in vitro* al aciclovir de las cepas de herpesvirus humano tipo 1 según la enfermedad de base de los pacientes.



O: otras causas de inmunodepresión. TMO: trasplante de médula ósea. TOS: trasplante de órgano sólido.

Figura 26 - Valores de sensibilidad *in vitro* al aciclovir de las cepas de herpesvirus humano tipo 2 según la enfermedad de base de los pacientes.



O: otras causas de inmunodepresión. TOS: trasplante de órgano sólido.

Tabla 26 - Valores de sensibilidad *in vitro* al aciclovir de las cepas de herpesvirus humano tipo 1 (HHV-1) y tipo 2 (HHV-2) aisladas de un mismo episodio.

Paciente	Tipo de virus	DI₅₀^a	Observaciones^b
2	HHV-1	0,08	
		0,20	Mismo día
8	HHV-1	0,33	
		0,33	Dos días después
11	HHV-2	1,33	
		0,94	Un día después
16	HHV-1	0,28	
		0,94	Mismo día
24	HHV-1	0,24	
		0,56	Mismo día
47	HHV-1	0,33	
		0,47	Un día después

^a Concentración de antivírico que produce la reducción del 50% del efecto citopático del virus con respecto al control sin antivírico expresada en µg/ml. ^b No existía ningún motivo especial para recoger dos muestras de la misma lesión.

Tabla 27 - Valores de sensibilidad *in vitro* al aciclovir de nueve cepas de herpesvirus humano tipo 1 (HHV-1) y tipo 2 (HHV-2) obtenidas mediante las técnicas de reducción del efecto citopático (REC) y de *dye-uptake* (DUA).

Paciente	Tipo de virus	Técnica DUA	Técnica REC
		DI ₅₀ ^a	DI ₅₀ ^a
2	HHV-1	1,65	0,94
4	HHV-1	0,62	0,56
11	HHV-1	0,52	0,40
20	HHV-1	0,51	0,40
48	HHV-1	0,45	0,94
49	HHV-1	5,37	1,12
58	HHV-2	2,21	1,12
63	HHV-2	1,70	0,94
64	HHV-2	1,46	1,12
-	Cepa resistente	> 16,67	14,93

^a Concentración de antivírico que produce la reducción del 50% del efecto citopático del virus con respecto al control sin antivírico expresada en µg/ml.

Figura 27 - Valores de sensibilidad *in vitro* al foscarnet de las 131 cepas de herpesvirus humano tipo 1 (HHV-1) y de las 73 cepas de herpesvirus humano tipo 2 (HHV-2). Fq: frecuencia.

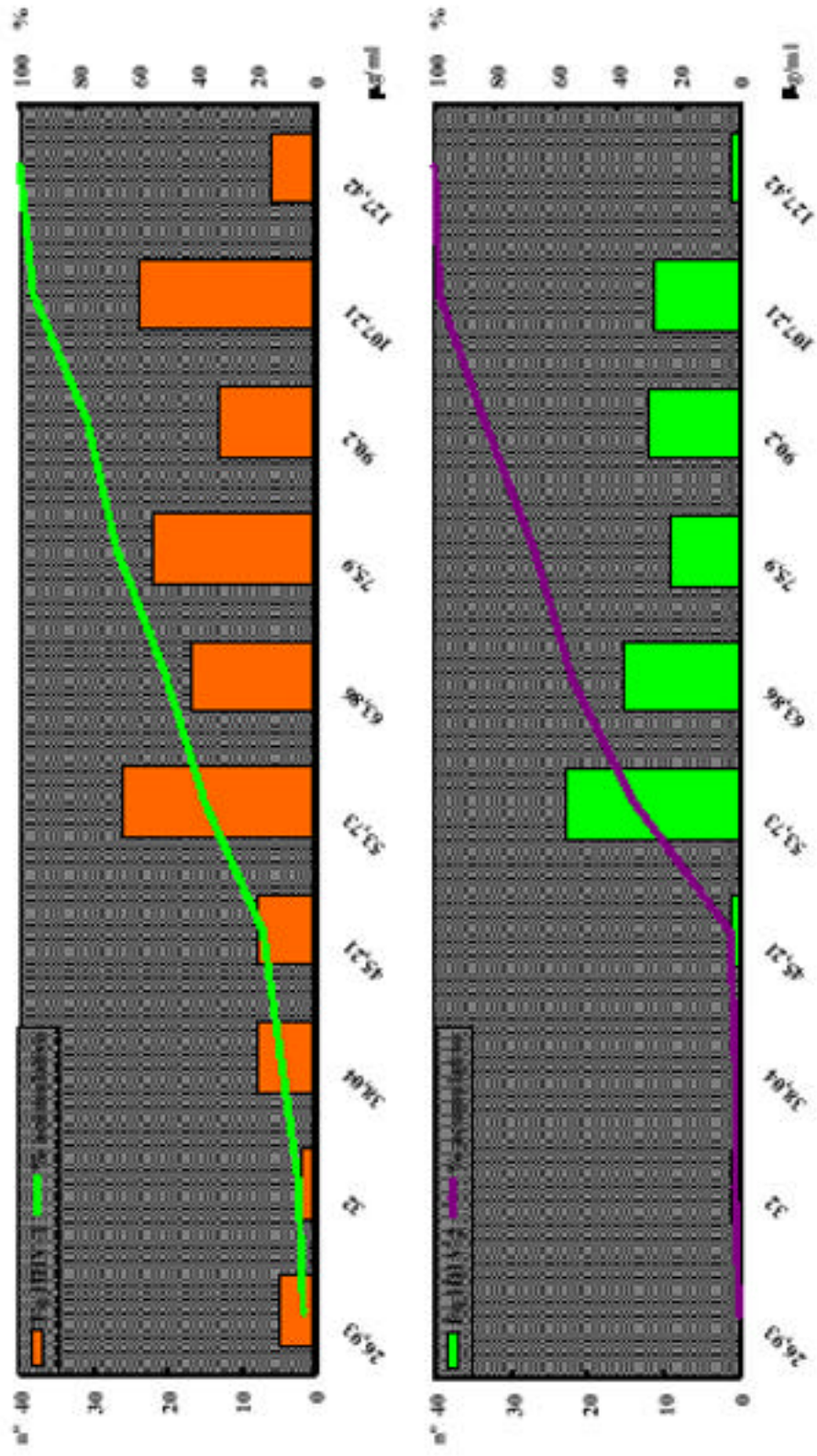


Figura 28 - Distribución de los valores de sensibilidad *in vitro* al foscarnet de las 131 cepas de herpesvirus humano tipo 1

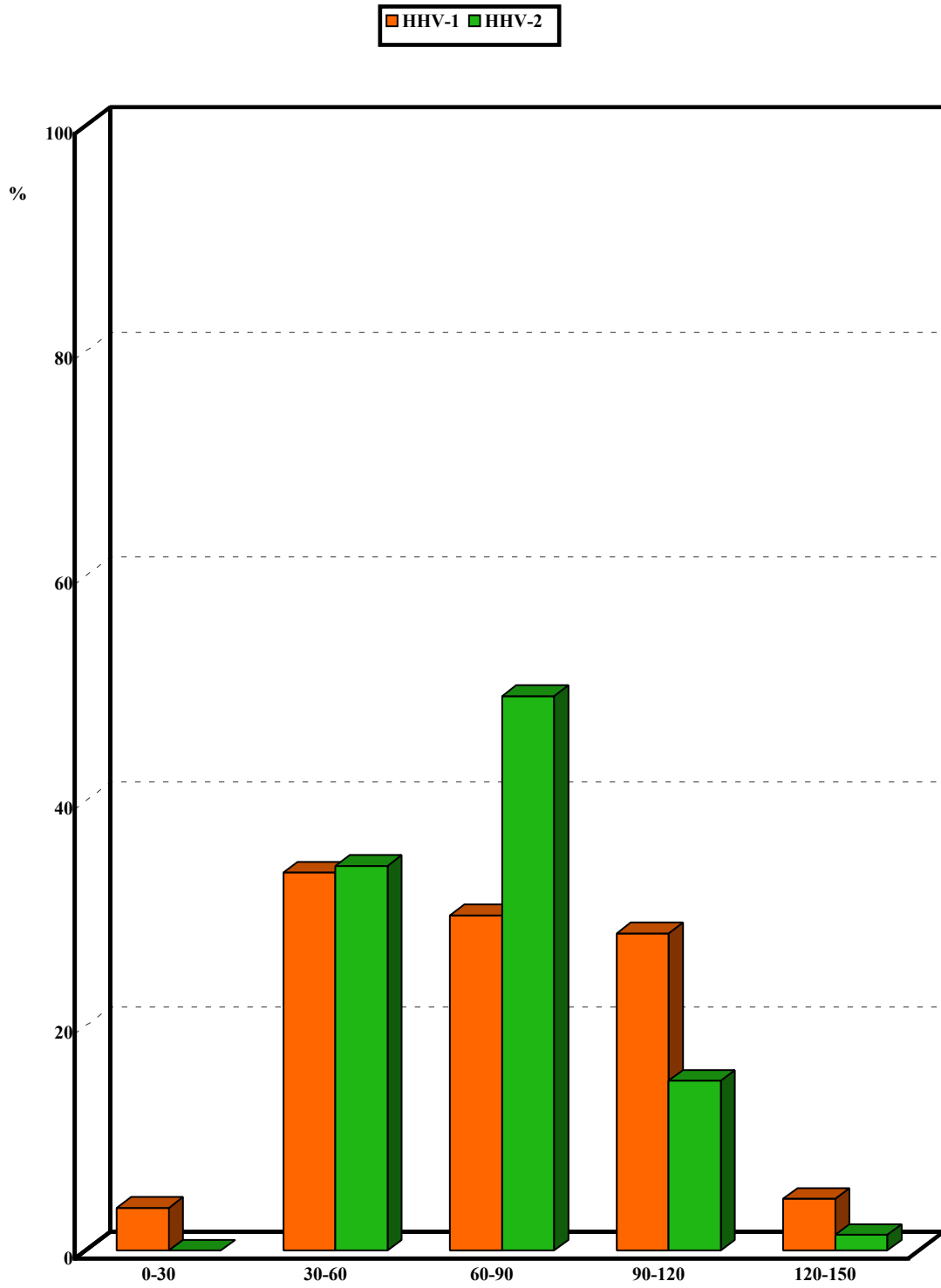
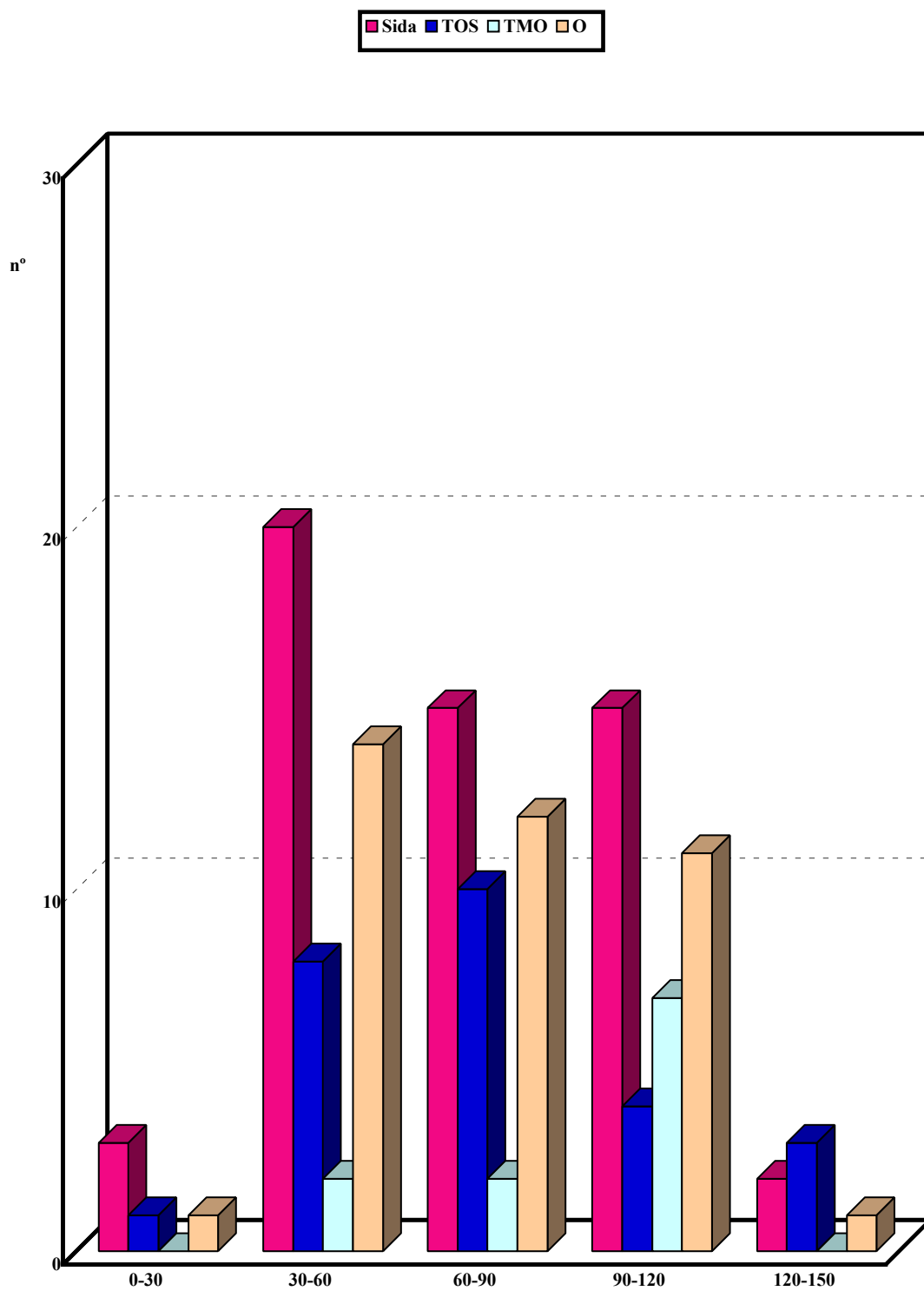
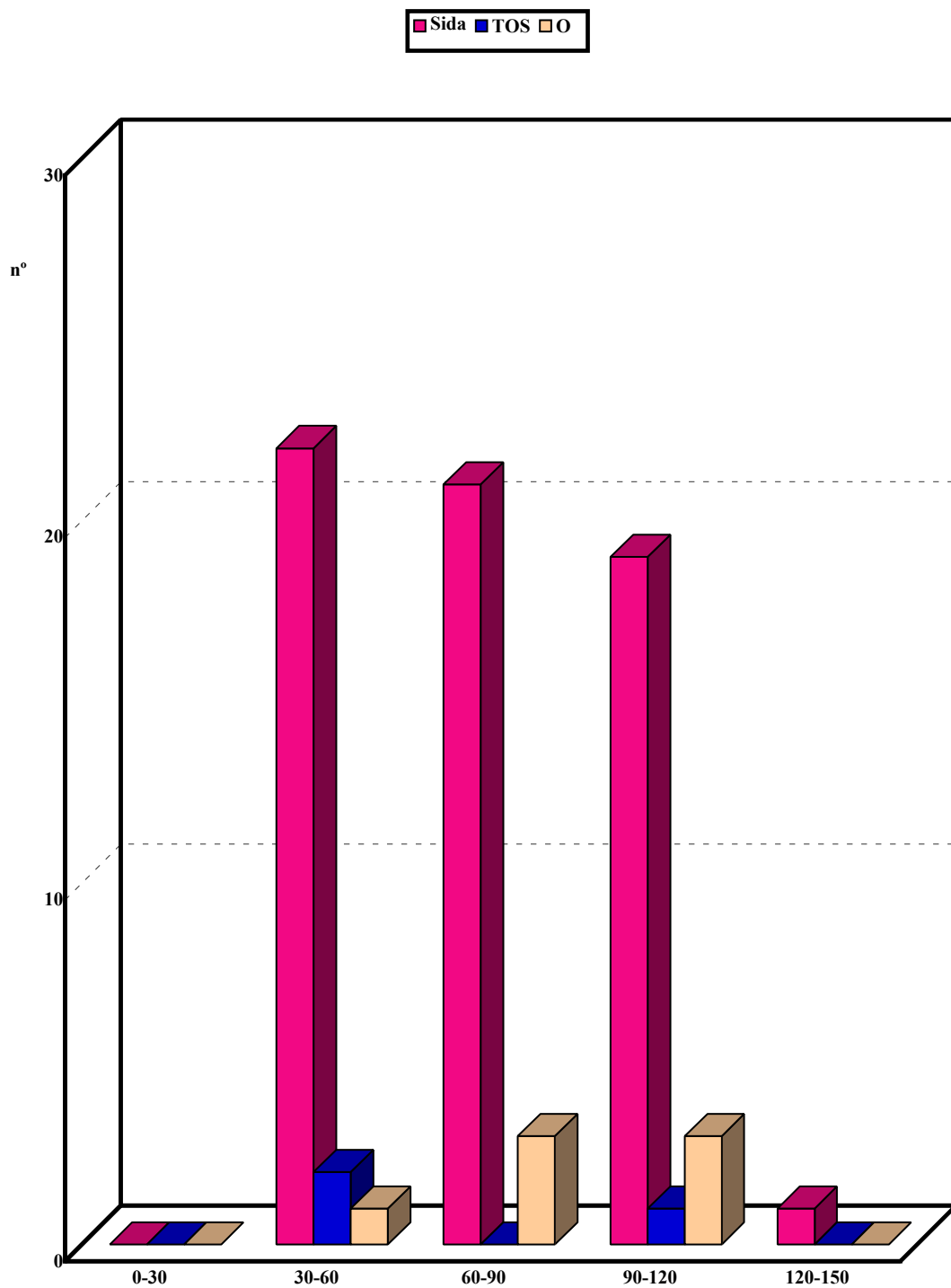


Figura 29 - Valores de sensibilidad *in vitro* al foscarnet de las cepas de herpesvirus humano tipo 1 según la enfermedad de base de los pacientes.



O: otras causas de inmunodepresión. TMO: trasplante de médula ósea. TOS: trasplante de órgano sólido.

Figura 30 - Valores de sensibilidad *in vitro* al foscarnet de las cepas de herpesvirus humano tipo 2 según la enfermedad de base de los pacientes.



O: otras causas de inmunodepresión. TOS: trasplante de órgano sólido.