

Tabla 28 - Correlación entre los valores de sensibilidad *in vitro* al aciclovir (ACV) de las cepas de herpesvirus humano tipo 1 aisladas de 64 episodios de infección mucocutánea y la evolución clínica de las lesiones causadas por éstas en 56 pacientes inmunodeprimidos.

Paciente	Patología de base ^a	Muestra ^b	Fecha	DI ₅₀ ^c (µg/ml)	Tratamiento ^d	Evolución ^e
1	NH	Ex. oral	11-4-90	0,40	ACV oral	B
		Ex. oral	13-8-90	0,20	ACV oral	B
2	Sida	LBA	26-4-90	0,17	ACV IV ^f	B
		Ex. nasal	8-6-90	0,28	ACV tópico	B
		Ex. nasal	11-4-91	0,08	ACV IV y oral	
		Ex. nasal	11-4-91	0,20		B
3	TC	Ex. labial	24-3-92	0,28	ACV oral	B
4	Sida	LBA	11-2-93	0,40	No tratado	P
		Ex. nasal	12-3-93	0,33	No tratado	P
		Ex. nasal	26-4-93	0,47	ACV oral ^g	B
		Ex. nasal	7-6-93	0,17	ACV tópico y oral	B

Tabla 28 - (Continuación). Correlación entre los valores de sensibilidad *in vitro* al aciclovir (ACV) de las cepas de herpesvirus humano tipo 1 aisladas de 64 episodios de infección mucocutánea y la evolución clínica de las lesiones causadas por éstas en 56 pacientes inmunodeprimidos.

Paciente	Patología de base ^a	Muestra ^b	Fecha	DI ₅₀ ^c (µg/ml)	Tratamiento ^d	Evolución ^e
5	Sida	Ex. nasal	22-3-93	0,79	ACV tópico	B
6	TC	Ex. oral	8-3-91	0,28	No tratado	B
7	TR	Ex. oral	25-11-91	0,20	ACV oral	B
8	TMO	Ex. oral	29-11-91	0,67	ACV IV	B
		Ex. oral	18-1-92	0,33	ACV IV	
		Ex. oral	20-1-92	0,33		B
		Ex. oral	5-3-92	0,14	ACV IV ^h	E
9	TC	Ex. oral	20-2-92	0,40	ACV oral	B
		Ex. labial	23-3-93	0,67	No tratado	B
10	Sida	Ex. oral	10-11-89	0,20	ACV IV	B

		Ex. oral	21-10-91	0,40	ACV oral	B
Paciente	Patología de base ^a	Muestra ^b	Fecha	DI ₅₀ ^c (µg/ml)	Tratamiento ^d	Evolución ^e
11	Sida	Ex. oral	4-10-91	0,40	ACV oral	B
12	TC	Ex. oral	6-7-89	0,24	ACV oral	B
13	NH	Ex. oral	29-5-89	0,28	ACV IV ^h	E
14	TC	Ex. oral	16-10-89	0,24	ACV oral	B
15	TC	LBA	6-2-90	0,14	ACV oral	B
16	TC	Ex. oral	15-5-90	0,28	ACV oral	B
		Ex. oral	15-5-90	0,94		
17	NH	Ex. oral	26-4-90	0,20	ACV IV	B
18	TC	Ex. oral	24-7-90	0,33	ACV IV y oral	B

Tabla 28 - (Continuación). Correlación entre los valores de sensibilidad *in vitro* al aciclovir (ACV) de las cepas de herpesvirus humano tipo 1 aisladas de 64 episodios de infección mucocutánea y la evolución clínica de las lesiones causadas por éstas en 56 pacientes inmunodeprimidos.

19	TC	LBA	28-11-89	0,14	ACV oral	B
20	NH	Ex. oral	14-12-89	0,17	ACV IV y oral	B

Tabla 28 – (Continuación). Correlación entre los valores de sensibilidad *in vitro* al aciclovir (ACV) de las cepas de herpesvirus humano tipo 1 aisladas de 64 episodios de infección mucocutánea y la evolución clínica de las lesiones causadas por éstas en 56 pacientes inmunodeprimidos.

Paciente	Patología de base^a	Muestra^b	Fecha	DI₅₀^c (µg/ml)	Tratamiento^d	Evolución^e
21	Sida	Ex. oral	3-1-90	0,08	ACV IV ^h	E
22	Corticoides	Ex. oral	29-1-91	0,40	ACV oral	B
23	Corticoides	Ex. oral	12-2-91	0,47	ACV IV	B
24	Sida	LBA	29-1-91	0,24	ACV oral	
		Ex. oral	29-1-91	0,56		B
25	NH	Ex. oral	6-6-90	0,94	ACV IV	B
26	NH	Ex. oral	22-6-90	0,40	ACV IV, tópico y oral ^h	E
27	TMO	Ex. labial	17-5-90	0,47	ACV IV y oral	B

28	Neoplasia	Ex. oral	21-11-89	0,40	ACV oral	B
29	TC	Ex. oral	28-5-92	0,47	ACV oral	B
30	Neoplasia	Ex. cutáneo	10-9-91	2,65	ACV tópico y oral	B

Tabla 28 – (Continuación). Correlación entre los valores de sensibilidad *in vitro* al aciclovir (ACV) de las cepas de herpesvirus humano tipo 1 aisladas de 64 episodios de infección mucocutánea y la evolución clínica de las lesiones causadas por éstas en 56 pacientes inmunodeprimidos.

Paciente	Patología de base^a	Muestra^b	Fecha	DI₅₀^c (µg/ml)	Tratamiento^d	Evolución^e
31	Corticoides	Ex. labial	2-3-93	0,94	No tratado	B
32	NH	Ex. oral	13-11-89	0,40	ACV IV	B
33	Corticoides	Ex. oral	10-2-93	0,79	ACV oral	B
34	Neoplasia	Ex. oral	24-10-91	0,33	ACV oral	B
35	Sida	Ex. labial	8-4-91	0,14	ACV tópico y IV	B
36	Sida	Ex. oral	7-1-92	0,24	ACV oral	B
37	Sida	Ex. oral	3-2-93	0,56	ACV oral ^f	B

38	Corticoides	Ex. oral	21-5-91	0,17	ACV oral	B
39	TC	Ex. oral	26-6-95	0,28	No tratado	B
40	Neoplasia	Ex. oral	26-5-95	0,17	ACV oral	B
41	Sida	Ex. labial	25-9-95	0,33	ACV oral	B

Tabla 28 – (Continuación). Correlación entre los valores de sensibilidad *in vitro* al aciclovir (ACV) de las cepas de herpesvirus humano tipo 1 aisladas de 64 episodios de infección mucocutánea y la evolución clínica de las lesiones causadas por éstas en 56 pacientes inmunodeprimidos.

Paciente	Patología de base^a	Muestra^b	Fecha	DI₅₀^c (µg/ml)	Tratamiento^d	Evolución^e
42	Sida	Ex. oral	3-10-95	0,94	ACV oral	B
43	TC	Ex. oral	16-5-95	0,67	ACV oral	B
44	Sida	Ex. oral	18-4-95	0,47	ACV oral	B
45	Sida	Ex. oral	14-3-95	0,20	ACV oral	B
46	NH	Ex. labial	29-5-95	0,94	ACV tópico	B
47	Sida	Ex. perianal	20-4-95	0,33	ACV oral	

		Ex. perianal	21-4-95	0,47	B
48	Sida	Biopsia esófago	17-7-95	2,65	B
49	Sida	Ex. oral	6-10-95	4,46	B
50	Sida	Ex. oral	14-4-92	0,40	B
51	TC	Ex. oral	4-8-95	1,33	B

Tabla 28 – (Continuación). Correlación entre los valores de sensibilidad *in vitro* al aciclovir (ACV) de las cepas de herpesvirus humano tipo 1 aisladas de 64 episodios de infección mucocutánea y la evolución clínica de las lesiones causadas por éstas en 56 pacientes inmunodeprimidos.

Paciente	Patología de base^a	Muestra^b	Fecha	DI₅₀^c (µg/ml)	Tratamiento^d	Evolución^e
52	Sida	Ex. oral	29-3-90	0,14	ACV IV	B
53	Sida	Ex. labial	8-4-91	0,28	ACV IV ⁱ	B
54	Sida	Ex. genital	7-1-92	0,56	ACV ⁱ	B
55	Sida	Ex. oral	27-6-90	1,33	ACV oral	B
56	Sida	Ex. oral	11-3-92	0,56	ACV oral	B

^a NH: neoplasia hematológica. TC: trasplante de corazón. TMO: trasplante de médula ósea. TR: trasplante renal. ^b Ex.: exudado. LBA: lavado broncoalveolar. ^c Concentración de antivirico que produce la reducción del 50% del efecto citopático del virus con respecto al control sin antivirico. ^d La dosis de ACV oral es de 200 mg/5 veces al día y la intravenosa es de 400 mg/8h ambas pautas durante 10 días. ^e IV: intravenoso. ^f B: buena evolución. E: exitus. P: persistencia de las lesiones. ^g Tratado con ACV oral a dosis altas (800 mg/5xdía). ^h Fallece sin haber completado el tratamiento. ⁱ Ambos pacientes recibieron tratamiento previo con ACV por una lesión herpética.

Tabla 29 - Correlación entre los valores de sensibilidad *in vitro* al aciclovir (ACV) de las cepas de herpesvirus humano tipo 2 aisladas de 32 episodios de infección mucocutánea y la evolución clínica de las lesiones causadas por éstas en 27 pacientes inmunodeprimidos.

Paciente	Patología de base ^a	Muestra ^b	Fecha	DI ₅₀ ^c (µg/ml)	Tratamiento ^d	Evolución ^e
5	Sida	Ex. perianal	27-10-92	0,94	ACV tópico	B
11	Sida	Ex. perianal	25-4-90	1,33	ACV IV ^f y oral ^g	
		Ex. perianal	26-4-90	0,94		B
57	Sida	Ex. perianal	1-4-92	1,33	ACV tópico y oral	B
58	Sida	Ex. perianal	15-12-92	1,58	ACV oral ^h	B
		Ex. perianal	3-12-93	1,58	ACV IV y tópico	B
		Ex. perianal	8-4-94	0,94	ACV oral ^h	P
59	Sida	Ex. perianal	23-5-91	0,79	ACV tópico y oral	B
60	Sida	Ex. genital	8-2-93	1,58	No tratado	B
61	Sida	Ex. perianal	13-12-89	1,33	ACV oral	B
62	TR	Ex. genital	16-9-91	1,33	ACV oral	B

Tabla 29 – (Continuación). Correlación entre los valores de sensibilidad *in vitro* al aciclovir (ACV) de las cepas de herpesvirus humano tipo 2 aisladas de 32 episodios de infección mucocutánea y la evolución clínica de las lesiones causadas por éstas en 27 pacientes inmunodeprimidos.

Paciente	Patología de base ^a	Muestra ^b	Fecha	DI ₅₀ ^c (µg/ml)	Tratamiento ^d	Evolución ^e
63	Sida	Ex. genital	6-4-89	1,88	ACV oral	B
64	Sida	Ex. perianal	14-10-92	2,65	ACV tópico	B
		Ex. perianal	18-2-93	0,79	ACV tópico	B
		Ex. perianal	1-3-94	3,16	No tratado	B
		Ex. perianal	20-4-94	0,56	ACV oral	B
65	Sida	Ex. perianal	25-7-94	0,94	ACV oral y PFA ⁱ	P
		Ex. cutáneo ^j	23-8-94	0,79	ACV oral ^h	
		Ex. cutáneo ^j	5-9-94	1,12		B
66	NH	Ex. genital	20-10-92	1,58	ACV oral ^h	B
67	Sida	Ex. genital	16-12-92	1,58	ACV tópico	B

68	Sida	Ex. perianal	14-2-91	1,88	ACV IV	B
-----------	------	--------------	---------	------	--------	---

Tabla 29 – (Continuación). Correlación entre los valores de sensibilidad *in vitro* al aciclovir (ACV) de las cepas de herpesvirus humano tipo 2 aisladas de 32 episodios de infección mucocutánea y la evolución clínica de las lesiones causadas por éstas en 27 pacientes inmunodeprimidos.

Paciente	Patología de base^a	Muestra^b	Fecha	DI₅₀^c (µg/ml)	Tratamiento^d	Evolución^e
69	Sida	Ex. perianal	2-8-90	2,23	ACV oral	B
70	Neoplasia	Ex. perianal	17-12-91	2,23	ACV tópico y oral	B
71	Sida	Ex. perianal	14-4-93	1,33	ACV tópico	P
72	Neoplasia	Ex. genital	4-9-92	1,58	ACV oral ^h	B
73	Sida	Ex. perianal	16-12-92	0,67	ACV oral	B
74	Sida	Ex. genital	23-5-95	0,47	ACV oral	B
75	Corticoides	Ex. perianal	9-2-95	1,88	ACV tópico	B
76	Sida	Ex. perianal	7-4-95	1,33	ACV oral	B
77	Sida	Ex. perianal	18-9-95	0,79	ACV oral	B

78	Sida	Ex. perianal	9-8-95	2,65	ACV oral	B
79	Sida	Ex. perianal	17-2-95	2,65	ACV oral	B

Tabla 29 – (Continuación). Correlación entre los valores de sensibilidad *in vitro* al aciclovir (ACV) de las cepas de herpesvirus humano tipo 2 aisladas de 32 episodios de infección mucocutánea y la evolución clínica de las lesiones causadas por éstas en 27 pacientes inmunodeprimidos.

Paciente	Patología de base^a	Muestra^b	Fecha	DI₅₀^c (µg/ml)	Tratamiento^d	Evolución^e
80	TC	Ex. genital	23-2-95	4,46	ACV oral	B
81	Diabetes	Ex. perianal	29-3-95	5,30	ACV oral	B

^a NH: neoplasia hematológica. TC: trasplante de corazón. TR: trasplante renal. ^b Ex.: exudado. ^c Concentración de antivírico que produce la reducción del 50% del efecto citopático del virus con respecto al control sin antivírico. ^d La dosis de ACV oral es de 200 mg/5 veces al día y la intravenosa es de 400 mg/8h ambas pautas durante 10 días. ^e IV: intravenoso. ^f B: buena evolución. P: persistencia de las lesiones. ^g Tratado con ACV a dosis estándar durante un período más prolongado (un mes). ^h Tratado con ACV oral a dosis altas (800 mg/4h). ⁱ Tratado con ACV oral y al no mejorar las lesiones se le trata con foscarnet. ^j La lesión cutánea en el pabellón auditivo aparece por autoinoculación estando en tratamiento con ACV a dosis altas.

En seis episodios los pacientes no recibieron tratamiento con ACV y las lesiones se resolvieron espontáneamente en todos ellos.

Dos de los 84 casos que se resolvieron con el tratamiento correspondían a dos pacientes (nº 4 y nº 65) cuyas lesiones persistieron durante 2,5 y 1,5 meses respectivamente y que curaron tras la administración oral de ACV en un caso y el aumento de la dosis en el segundo. En la tabla 30 se muestra la sensibilidad de las cepas de HHV-1 y HHV-2 aisladas de estos dos pacientes en diferentes momentos y localizaciones.

En 10 pacientes (12%) se aislaron 11 cepas (1%) de HHV-1 y HHV-2 con valores de DI_{50} superiores a 2 mg/ml . Todas las lesiones se curaron (Tabla 31).

Se han recogido 15 recurrencias en diez pacientes (separadas de uno a 24 meses). Solamente una, de las 27 cepas aisladas, tuvo una DI_{50} de ACV elevada ($DI_{50} > 3 mg/ml$) (Tabla 32). El paciente 64 sufrió cuatro episodios durante el periodo de estudio; en el tercer episodio, se le aisló una cepa de HHV-2 resistente *in vitro* al ACV (3,16 mg/ml) y 50 días después de haberse curado la lesión sin haber recibido tratamiento, se constató la reaparición de una nueva lesión causada por una cepa de HHV-2 sensible al ACV.

La figura 31 muestra la distribución de los valores de susceptibilidad *in vitro* al ACV de las cepas aisladas de las lesiones que fueron tratadas. Las dos primeras columnas representan los valores de sensibilidad de las cepas aisladas de las lesiones que se curaron con el tratamiento. En total tres cepas (1 HHV-1 y 2 HHV-2) eran susceptibles a valores de DI_{50} del ACV superiores a 3 mg/ml . La tercera columna muestra los valores de susceptibilidad de las cepas aisladas de las lesiones que persistieron a pesar del tratamiento. Ambas cepas eran sensibles a valores de DI_{50} del ACV inferiores a 3 mg/ml .

Tabla 30 - Sensibilidad al aciclovir (ACV) de las cepas de herpesvirus humano tipo 1 (HHV-1) y tipo 2 (HHV-2) aisladas de pacientes con lesiones persistentes.

Paciente	Enfermedad de base	Localización de la lesión	Tipo de virus	Fecha	DI ₅₀ ^a	Tratamiento con ACV ^b	Evolución
4	Sida	Nasal	HHV-1	11-02	0,40	No	Persistencia
				12-03	0,33	No	Persistencia
				26-04	0,47	Oral	Curación
65	Sida	Perianal	HHV-2	25-07	0,94	Oral	Persistencia
		Pabellón auditivo ^c		23-08	0,79	Oral ^d	Persistencia
				05-09	1,12		Curación

^a Concentración de antivírico que produce la reducción del 50% del efecto citopático del virus con respecto al control sin antivírico expresada en ng/ml. ^b La dosis de ACV oral es de 200 mg/5 veces al día. ^c La lesión perianal persiste y aparece una nueva lesión en el pabellón auditivo estando en tratamiento con ACV. ^d Debido a la persistencia de las lesiones, se incrementa la dosis de ACV oral a 800 mg/5 veces al día y se mantiene hasta la curación de las lesiones.

Tabla 31 - Características clínicas de los pacientes con infecciones por cepas de herpesvirus humano tipo 1 (HHV-1) y tipo 2 (HHV-2) menos sensibles al aciclovir (ACV).

Paciente	Enfermedad de base ^a	Muestra	Tipo de virus	DI ₅₀ ^b	Tratamiento con ACV ^c	Evolución
30	Neoplasia	Exudado cutáneo	HHV-1	2,65	Oral	Curación
48	Sida	Biopsia esofágica	HHV-1	2,65	IV ^d	Curación
49	Sida	Exudado oral	HHV-1	4,46 ^e	Oral	Curación
64 ^f	Sida	Exudado perianal	HHV-2	2,65	Tópico	Curación
64 ^f	Sida	Exudado perianal	HHV-2	3,16	No	Curación
69	Sida	Exudado perianal	HHV-2	2,23	Oral	Curación
70	Neoplasia	Exudado perianal	HHV-2	2,23	Oral	Curación
78	Sida	Exudado perianal	HHV-2	2,65	Oral	Curación
79	Sida	Exudado perianal	HHV-2	2,65	Oral	Curación
80	TC	Exudado genital	HHV-2	4,46 ^e	Oral	Curación
81	Diabetes	Exudado perianal	HHV-2	5,30	Oral	Curación

^a TC: trasplante de corazón. ^b Concentración de antivírico que produce la reducción del 50% del efecto citopático del virus con respecto al control sin antivírico expresada en ng/ml. ^c La dosis oral de ACV es de 200 mg/5 veces al día y la intravenosa es de 400 mg/8h ambas durante 10 días ^d IV: intravenoso. ^e Estos aislados se obtuvieron de pacientes cuyas infecciones se controlaron eficazmente al ser tratadas con un régimen estándar de ACV oral. ^f Dos episodios separados 17 meses.

Tabla 32 - Sensibilidad *in vitro* al aciclovir de las cepas de herpesvirus humano tipo 1 (HHV-1) y tipo 2 (HHV-2) aisladas de las subsiguientes recurrencias.

Paciente	Tipo de Virus	Recurrencia (Días)	DI ₅₀ ^a	Tratamiento ^b	Evolución
1	HHV-1	0 ^c	0,40	Oral	Curación
		124	0,20	Oral	Curación
2	HHV-1	0	0,17	IV	Curación
		43	0,28	Tópico	Curación
		350	0,08	IV, oral	Curación
4 ^d	HHV-1	0	0,40	No	Persistencia
		29	0,33	No	Persistencia
		74	0,47	Oral	Curación
		116	0,17	Oral, tópico	Curación
5 ^e	HHV-2	0	0,94	Tópico	Curación
	HHV-1	146	0,79	Tópico	Curación
8	HHV-1	0	0,67	IV	Curación
		50	0,33	IV	Curación
		97	0,14	IV	Persistencia ^f
9	HHV-1	0	0,40	Oral	Curación
		397	0,67	No	Curación
10	HHV-1	0	0,20	IV	Curación
		679	0,40	Oral	Curación
11 ^e	HHV-2	0	1,33	IV, oral	Curación
	HHV-1	527	0,40	Oral	Curación
58	HHV-2	0	1,58	Oral	Curación
		353	1,58	IV, tópico	Curación
		479	0,94	Oral	Persistencia
64	HHV-2	0	2,65	Tópico	Curación
		127	0,79	Tópico	Curación
		503	3,16	No	Curación
		553	0,56	Oral	Curación

^a Concentración de antivírico que produce la reducción del 50% del efecto citopático del virus con respecto al control sin antivírico expresada en mg/ml. ^b IV: intravenoso. ^c Día 0: es el primer episodio recogido. ^d Días 0, 29, 74 son aislados en diferentes días de la misma lesión, el día 116 es la recurrencia. ^e Recurrencia en otra localización con un virus de diferente tipo. ^f El paciente fallece de su enfermedad sin haber completado el tratamiento.

