

Discusión

Uno de los principales problemas de los estudios de sensibilidad *in vitro* a los antivíricos es que aún no se ha establecido un método de referencia. Existen una gran variedad de técnicas para el estudio de la sensibilidad a diferentes antivíricos de los HHV-1 y HHV-2 como la técnica de REC, la técnica de PRA, la técnica de DUA y la técnica de hibridación del DNA. Los valores de DI_{50} obtenidos mediante la técnica de hibridación del DNA correlacionan bien con los obtenidos mediante la técnica de PRA [290]. La técnica de DUA produce valores de DI_{50} de cinco a diez veces superiores a los obtenidos con la técnica de PRA [285,291].

Algunas de las variables que pueden afectar los resultados obtenidos con cada una de las técnicas son el efecto del inóculo vírico, del medio utilizado y de las condiciones de incubación. En función de la técnica que se utilice para estudiar la sensibilidad a un antivírico de una misma cepa los valores de DI_{50} pueden ser muy diferentes. Incluso, por razones que no están claras, con la misma línea celular y la misma técnica, los resultados también pueden ser distintos según el laboratorio donde se realiza el estudio [256]. En el caso del ACV se ha puesto de manifiesto la importancia de los niveles intracelulares de la timidina endógena en los distintos tipos de células utilizados [292-293], ya que ésta es el sustrato natural de la enzima timidín cinasa y el ACV compete con la timidina para ser fosforilado por esta enzima. Se ha comprobado que cuanto mayores son los niveles intracelulares de timidina endógena, más altos son los valores de DI_{50} del ACV que se obtienen *in vitro* [291,293].

La técnica de PRA ha sido considerada por algunos autores como la técnica de referencia para el estudio de la sensibilidad a los antivíricos, pero el hecho de que los HHV-1 y HHV-2 se multipliquen con rapidez y causen un efecto sobre las células claramente discernible permite el uso de técnicas más sencillas para el estudio de estos virus. La técnica de REC fue utilizada por Ho y Enders para el estudio de sensibilidad al interferón de las células [294]. Posteriormente, De Clercq y col. [221,295] utilizaron la técnica de REC para el estudio de la sensibilidad a los antivíricos de los HHV-1 y HHV-2. La adición del colorante vital rojo neutro a los cultivos tratados con el

antivírico e infectados con el virus permite la lectura automatizada de las placas. Esta técnica de coloración vital recibe el nombre de DUA. McLaren y col. [296] adaptaron la técnica de DUA para el estudio de la sensibilidad de los HHV-1 y HHV-2 al ACV. La técnica de DUA es equivalente a la técnica de REC siendo la única diferencia el método de lectura. Los valores de DI_{50} obtenidos mediante las técnicas de REC y DUA son comparables si se aplican las condiciones óptimas para la realización de ambas técnicas (inóculo vírico, tiempo de lectura) [297].

Aciclovir

En nuestro estudio, los valores medios de DI_{50} del ACV obtenidos mediante la técnica de REC utilizando la línea celular Vero han sido 0,62 $\mu\text{g/ml}$ en los HHV-1 y 1,70 $\mu\text{g/ml}$ en los HHV-2 y se han mostrado ligeramente superiores a los de otros autores [298-299]. Las variaciones en los valores de DI_{50} del ACV en función de la línea celular utilizada, así como entre diferentes autores que han realizado los estudios con la misma línea celular pueden observarse en la tabla 33 [298-303]. En esta tabla también se pueden apreciar las diferencias en los valores de sensibilidad en función de la línea celular utilizada para el estudio lo que corrobora observaciones previas [221].

Para evaluar la reproducibilidad de la técnica se repitió el ensayo con ACV para 38 cepas. En 33 casos (87%) los resultados fueron inferiores a 3 $\mu\text{g/ml}$ en las dos ocasiones. Esto podría reflejar además de la buena reproducibilidad de la técnica, el tipo de cepa más abundante en la lesión. Sin embargo, no hay que olvidar el hecho de que los ensayos de sensibilidad a los antivíricos dependen de la habilidad del virus para multiplicarse en la línea celular y por lo tanto la similitud de los resultados podría ser debida a la selección involuntaria de la cepa con mayor capacidad de replicarse bien *in vitro*.

En los seis casos en que se dispuso de las cepas procedentes de dos muestras tomadas de la misma lesión la DI_{50} del ACV fue similar (Tabla 26).

El valor medio de DI_{50} del ACV en los HHV-1 (0,62 mg/ml) ha resultado ser tres veces inferior que en los HHV-2 (1,70 mg/ml), lo que, junto con el solapamiento entre

Tabla 33 - Comparación de los valores medios de DL_{50}^a del aciclovir y del foscarnet, de las cepas de herpesvirus humano tipo 1 (HHV-1) y tipo 2 (HHV-2), obtenidos mediante la técnica de reducción del efecto citopático en función de la línea celular y del medio de cultivo utilizados.

Línea Celular ^b	Medio de Cultivo ^c	Aciclovir		Foscarnet		Referencia ^d
		HHV-1	HHV-2	HHV-1	HHV-2	
Vero	-	0,19	0,80	-	-	298
Vero	-	0,24	0,86	53,27	59,56	299
Vero	10% SBF	0,63	1,70	73,24	73,20	300
Vero	5% SBF	0,35	1,76	38,69	85,11	301
HeLa	10% SBF	0,92	0,60	42,70	32,00	302
Hep-2	5% SBF	-	-	34,70	24,60	303
PRK	10% SBF	0,11	0,07	35,90	22,60	302

^a Concentración de antivirico que produce la reducción del 50% del efecto citopático del virus con respecto al control sin antivirico expresada en ng/ml. ^b Vero: células de riñón de mono verde africano. HeLa: células de carcinoma cervical humano. PRK: células primarias de riñón ratón. Hep-2: células de tumor de laringe humano. ^c SBF: suero bovino fetal; se especifica el porcentaje de SBF que contiene. ^d Referencia bibliográfica.

los valores en ambos tipos de virus, ya ha sido descrito previamente [304-305].

Es importante resaltar que no existe un acuerdo unánime respecto al valor de DI_{50} que define la resistencia. Algunos autores, mediante el análisis de los valores obtenidos tras la realización de estudios con un gran número de cepas, han definido un valor de DI_{50} a partir del cual una cepa podría ser considerada resistente al ACV [265,285,306]. Aplicando ese criterio y utilizando la técnica de DUA McLaren y col. definen la resistencia a partir de valores de DI_{50} del ACV superiores a 2 $\mu\text{g/ml}$, ya que el 95% de las cepas de HHV-1 y HHV-2 aisladas de muestras clínicas estudiadas por ellos fueron inhibidas por valores de DI_{50} del ACV inferiores a 2 $\mu\text{g/ml}$ [265,285].

En un estudio posterior empleando también la técnica de DUA, tras evaluar la sensibilidad al ACV de las cepas de HHV-1 y HHV-2 aisladas durante cinco años observan que el 97% de ellas presentó valores de DI_{50} inferiores a 3 $\mu\text{g/ml}$, por lo que consideraron una cepa como resistente cuando los valores de DI_{50} del ACV frente a ella eran superiores a 3 $\mu\text{g/ml}$ [306]. Coincidentemente, en nuestro estudio el 96% del total de cepas de HHV-1 y HHV-2 estudiadas, presentó valores de DI_{50} del ACV inferiores a 3 $\mu\text{g/ml}$ y el 87% valores inferiores a 2 $\mu\text{g/ml}$.

Existe una cierta unanimidad en definir los HHV-1 y HHV-2 como resistentes cuando la DI_{50} del ACV es superior a 3 ng/ml [255,266-268,306-308]. Langlois y col. utilizando la técnica de DUA, determinaron unos valores umbrales de 1,5 $\mu\text{g/ml}$ y 3 $\mu\text{g/ml}$ para el HHV-1 y HHV-2, respectivamente, por encima de los cuales una cepa era considerada resistente [309]. Posteriormente, Nugier y col. determinaron la sensibilidad *in vitro* al ACV de las cepas de HHV-1 y HHV-2 aisladas durante dos años, utilizando la misma técnica, y observaron que para el 98% de cepas de HHV-1 los valores de DI_{50} del ACV eran menores o iguales a 1,5 $\mu\text{g/ml}$ y para el 97% de cepas de HHV-2 eran menores o iguales a 3 $\mu\text{g/ml}$ [215].

De las 131 cepas de HHV-1, en un 92% (n° 120) la DI_{50} del ACV fue inferior a 1,5 $\mu\text{g/ml}$. En el caso de las 73 cepas de HHV-2, en un 89% (n° 65) la DI_{50} del ACV fue inferior a 3 $\mu\text{g/ml}$.

Respecto al valor de susceptibilidad *in vitro* que nos define la resistencia, muchos autores coinciden en afirmar que las cepas resistentes al ACV suelen ser susceptibles a

DI₅₀ de ACV superiores a 2 $\mu\text{g/ml}$. Sin embargo, Chatis y col. han señalado que la definición de resistencia al ACV con valores de DI₅₀ superiores a 2 $\mu\text{g/ml}$ es inusualmente alta y podría subestimar la incidencia real de la resistencia [225]. En nuestro estudio hemos detectado 6 HHV-1 y 20 HHV-2, correspondientes al 13% de las cepas, susceptibles a valores de DI₅₀ del ACV superiores a 2 $\mu\text{g/ml}$. Swierskosz y col. proponen que cuando la técnica utilizada para estudiar la sensibilidad a un antivírico es la de DUA, el valor de DI₅₀ que define la resistencia debería ser superior a 3 $\mu\text{g/ml}$ [307]. En nuestro estudio, nueve (4%) de las 204 cepas estudiadas, correspondientes al 5% de los pacientes, eran resistentes (DI₅₀ > 3 $\mu\text{g/ml}$).

Se ha de resaltar que en nuestro estudio se han detectado cepas de HHV-1 y HHV-2 con baja susceptibilidad *in vitro* al ACV (Tabla 31). Las lesiones se curaron con o sin tratamiento con ACV.

Por otro lado, la persistencia de las lesiones a pesar del tratamiento con ACV (pacientes nº 58 y nº 71) no estuvo relacionada con los valores de DI₅₀ del ACV (0,94 y 1,33 $\mu\text{g/ml}$).

Los resultados obtenidos de los dos pacientes cuyas lesiones persistieron pero que finalmente se curaron (Tabla 30), muestran que todas las cepas aisladas eran sensibles al ACV. El paciente nº 65 estaba recibiendo una pauta estándar de ACV oral y la cepa de HHV-2 aislada fue susceptible *in vitro* (DI₅₀ de 0,94 $\mu\text{g/ml}$). Durante el tratamiento, apareció una nueva lesión en otra localización, probablemente por autoinoculación, de la que también se aislaron dos cepas sensibles al ACV (DI₅₀ de 0,79 y 1,22 $\mu\text{g/ml}$). Ambas lesiones se curaron completamente tras el tratamiento con ACV a dosis altas. En el paciente nº 4 la lesión no se curó hasta ser tratada con ACV.

De forma natural, las infecciones causadas por los HHV-1 y HHV-2 son leves y autolimitadas. La inmunidad celular juega un papel muy significativo en la curación de este tipo de infecciones. La gran variabilidad en la capacidad de los pacientes inmunodeprimidos para controlar este tipo de infecciones es uno de los factores más controvertidos en la valoración de la eficacia de un estudio de susceptibilidad a un antivírico [310]. En nuestro estudio, la mayoría de los pacientes se curaron independientemente del tratamiento. En seis pacientes las lesiones evolucionaron

favorablemente sin tratamiento antivírico. Por otra parte, en tres episodios se aislaron cepas de HHV-1 y HHV-2 susceptibles a valores de DI_{50} del ACV superiores a 3 $\mu\text{g/ml}$ y las lesiones se curaron con el tratamiento estándar con ACV, reforzando la idea de que muchas infecciones por los HHV-1 y HHV-2 son autolimitadas, independientemente del tratamiento.

Así pues, ante una infección persistente por los HHV-1 y HHV-2 hay que tener en cuenta otras circunstancias diferentes a la susceptibilidad *in vitro* como el cumplimiento del tratamiento, una baja absorción del antivírico o la interacción con otros medicamentos antes de sospechar resistencia al antivírico.

Tras la primoinfección, los HHV-1 y HHV-2 permanecen latentes en el organismo toda la vida y ocasionalmente el virus se reactiva y produce una infección recurrente. Las recurrencias seguramente reflejan el virus causante de la primoinfección [291]. Durante el seguimiento, se han recogido los datos clínicos y virológicos de 15 recurrencias. Todas las cepas excepto una fueron claramente sensibles al ACV *in vitro*, demostrando que cuando el ACV se utiliza en régimen estándar para el tratamiento de la infección aguda, la aparición de resistencias es poco frecuente.

Nosotros hemos encontrado una cepa con susceptibilidad *in vitro* al ACV disminuida ($DI_{50} > 3 \mu\text{g/ml}$) en el 5% (4/83) de los pacientes estudiados. Los valores obtenidos con la técnica de REC han mostrado una estrecha correlación con la respuesta clínica de los pacientes, ya que el 98% de las lesiones causadas por cepas de HHV-1 y HHV-2 sensibles a valores de DI_{50} de ACV inferiores a 3 $\mu\text{g/ml}$ se curaron con el tratamiento. En dos casos, la técnica de REC no pudo predecir el fallo del tratamiento. El estado inmunológico de estos dos pacientes (sida en fase terminal) pudo jugar un papel significativo en la persistencia de las lesiones.

Foscarnet

El FOS no requiere de la intervención de ningún enzima celular para su activación por lo que los estudios realizados con diferentes líneas celulares no deberían mostrar grandes variaciones en los valores de sensibilidad *in vitro* obtenidos. Sin embargo, tal

como se muestra en la tabla 33 si existen diferencias. Los valores obtenidos con la línea celular Vero son más elevados que los obtenidos con otras líneas celulares.

En este trabajo los valores medios de DI_{50} del FOS han sido de 73,24 $\mu\text{g/ml}$ en los HHV-1 y de 73,20 $\mu\text{g/ml}$ en los HHV-2. No se han observado diferencias entre los valores de DI_{50} del FOS en ambos tipos de virus, sino un gran solapamiento. Comparando nuestros resultados con los obtenidos por otros autores mediante la técnica de REC, se observan diferencias en los valores de DI_{50} en función de la línea celular utilizada (Tabla 33) [302,303]. Utilizando la misma línea celular que nosotros, también encuentran que los valores de DI_{50} del FOS son parecidos para ambos tipos de virus (Tabla 33) [299].

Ljungman y col. tras analizar los valores de DI_{50} del FOS de 15 cepas de HHV-1 y HHV-2 obtenidos en un estudio realizado con la línea celular Vero y mediante la técnica de DUA, consideran sensibles al FOS aquellas cepas con valores de DI_{50} menores o iguales a 200 $\mu\text{g/ml}$ [261]. En el presente estudio no se ha detectado ninguna cepa con valores de DI_{50} de FOS superiores a 200 $\mu\text{g/ml}$.

2. – Herpesvirus humano tipo 5

Resultados

Los valores de DI_{50} del GCV para los 64 HHV-5 aislados de pacientes con patología de base se han situado entre 2,14 y 13,49 μM (media 5,64 y mediana 4,74 μM) y los HHV-5 aislados de niños sin patología de base (16 cepas) se han situado entre 2,25 y 10 μM (media 5,73 y mediana 4,49 μM). Los valores de DI_{50} del GCV para el total de HHV-5 estudiados se han situado entre 2,14 y 13,49 μM (media 5,66 y mediana 4,62 μM) (Figura 32). De los 80 HHV-5 estudiados, en 50 (63%) la DI_{50} del GCV fue inferior a 6 μM . En total 78 cepas (98%) presentaron valores de DI_{50} del GCV inferiores a 12 μM (Figura 33).

Solamente dos cepas (2%) presentaron valores de DI_{50} del GCV superiores a 12 μM (13,04 y 13,49 μM). El estudio molecular del DNA de ambas cepas se realizó mediante secuenciación del gen UL97 y posterior digestión con enzimas de restricción de los fragmentos de PCR. Los fragmentos de restricción se visualizaron mediante electroforesis. Este estudio no puso de manifiesto la existencia de mutaciones en el gen UL97.

Los valores de DI_{50} del FOS para los 64 HHV-5 aislados de pacientes con patología de base se han situado entre 46,65 y 460,22 μM (media 137,16 y mediana 115,47 μM) y los HHV-5 aislados de niños sin patología de base (16 cepas) se han situado entre 55,19 y 250 μM (media 131,92 y mediana 119,1 μM). Los valores de DI_{50} del FOS para el total de HHV-5 estudiados se han situado entre 46,65 y 460,22 μM (media 136,11 y mediana 117,41 μM) (Figura 34). De los 80 HHV-5 estudiados, en 78 (98%) la DI_{50} del FOS fue inferior a 400 μM (Figura 35). Tan sólo dos de las cepas estudiadas (2%) presentaron un valor de DI_{50} del FOS superior a 400 μM .

Los valores de sensibilidad *in vitro* al GCV y al FOS han sido similares entre las cepas de HHV-5 independientemente de la patología de base del paciente del que se aislaron (Figuras 36 y 37).

Se ha recogido el tratamiento y la evolución de 54 episodios de infección por HHV-5 (55 cepas) en 52 pacientes (Tabla 34).

En 32 episodios (33 cepas) los pacientes no recibieron tratamiento con ningún antivírico. El 52% de las cepas aisladas de estos pacientes presentó valores de DI_{50} del GCV inferiores a 6 nM y un 94% presentó valores de DI_{50} de GCV inferiores a 12 nM. Dos de las cepas presentaron valores de DI_{50} superiores a 12 nM (13,04 y 13,49 nM). El estudio molecular del DNA de éstas no puso de manifiesto la existencia de mutaciones en el gen UL97. Asimismo todas las cepas presentaron valores de DI_{50} del FOS inferiores a 400 nM. El cuadro clínico evolucionó favorablemente en todos los pacientes salvo en uno con trasplante de médula ósea (nº 52) cuyo fallecimiento se atribuyó a su enfermedad de base. La cepa aislada de este paciente fue sensible tanto al GCV como al FOS.

En 19 episodios de infección los pacientes recibieron tratamiento antivírico. Doce de ellos recibieron tratamiento con GCV. La mitad de las cepas aisladas de estos pacientes presentaron valores de DI_{50} del GCV inferiores a 6 nM y la otra mitad inferiores a 12 nM. En todos los casos salvo en uno (nº 32) el cuadro clínico evolucionó favorablemente.

Siete pacientes fueron tratados con FOS. El cuadro clínico evolucionó favorablemente en todos ellos a pesar de que la DI_{50} del FOS para una de las cepas aisladas fue superior a 400 nM.

Por último, tres pacientes recibieron tratamiento con ambos antivíricos durante el mismo episodio debido a problemas de toxicidad. Las cepas aisladas de estos pacientes fueron sensibles a ambos antivíricos y los pacientes evolucionaron favorablemente.

Figura 32 - Valores de sensibilidad *in vitro* al ganciclovir de las 80 cepas de herpesvirus humano tipo 5.

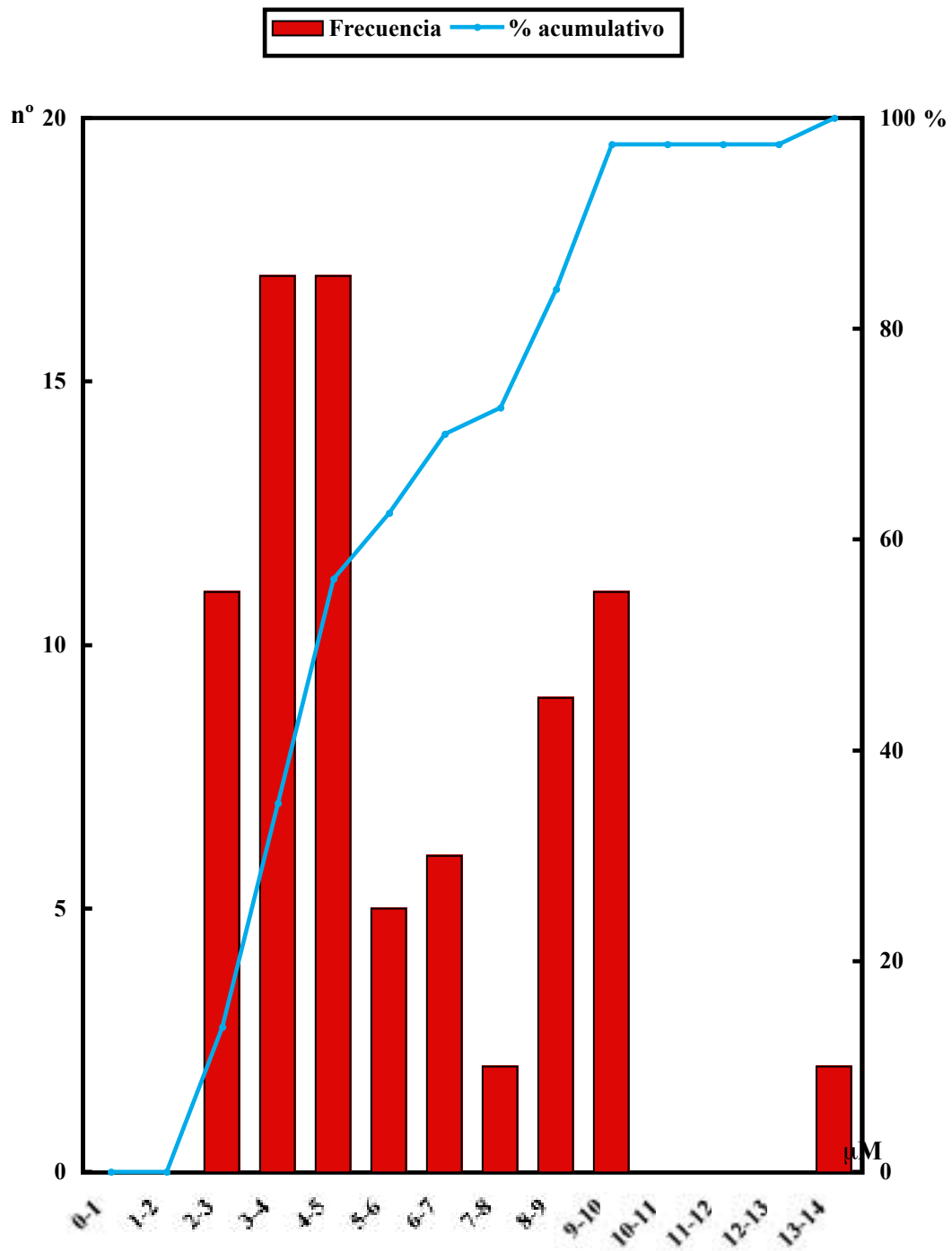


Figura 33 - Distribución de los valores de sensibilidad *in vitro* al ganciclovir de las 80 cepas de herpesvirus humano tipo 5.

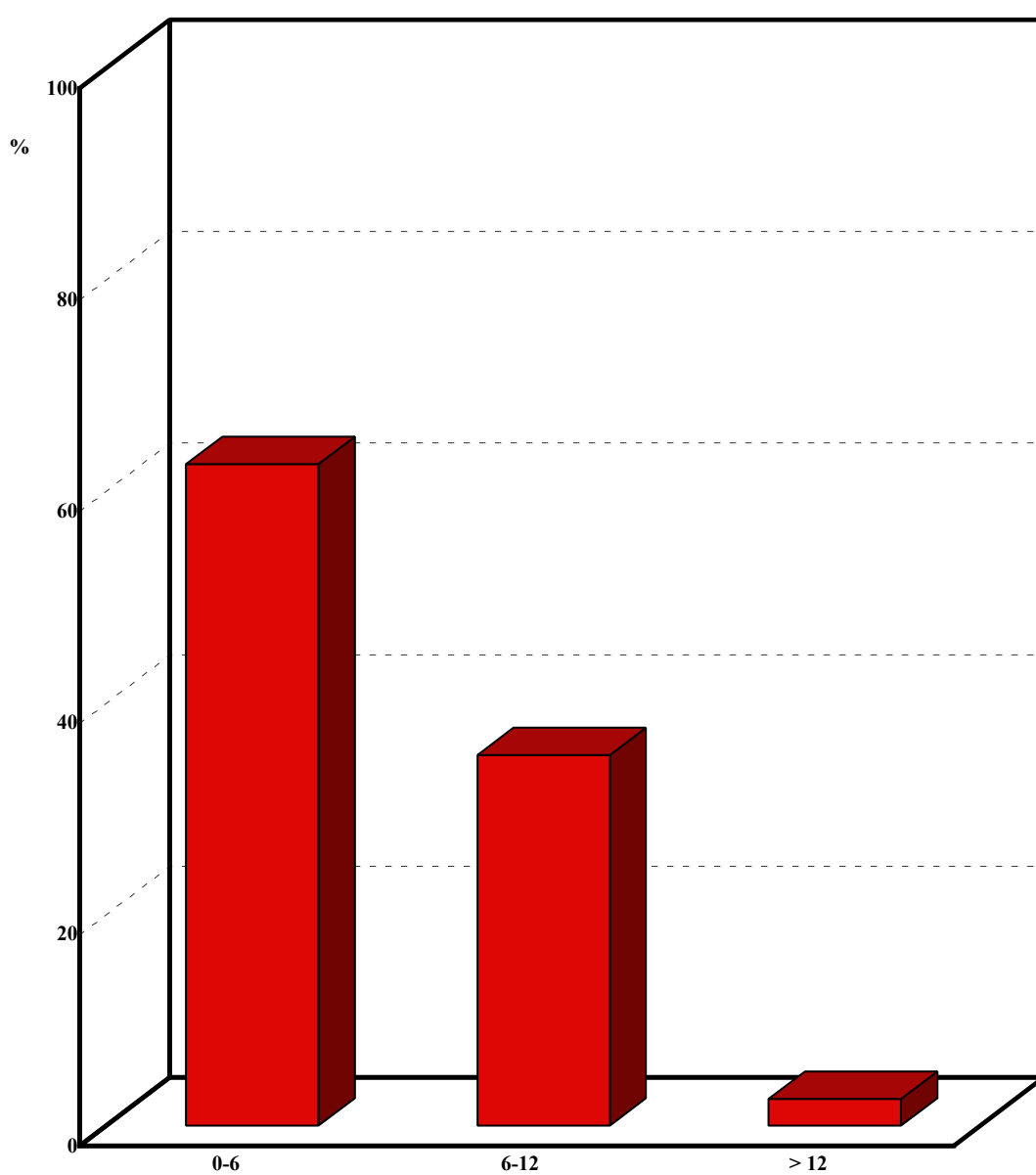


Figura 34 - Valores de sensibilidad *in vitro* al foscarnet de las 80 cepas de herpesvirus humano tipo 5.

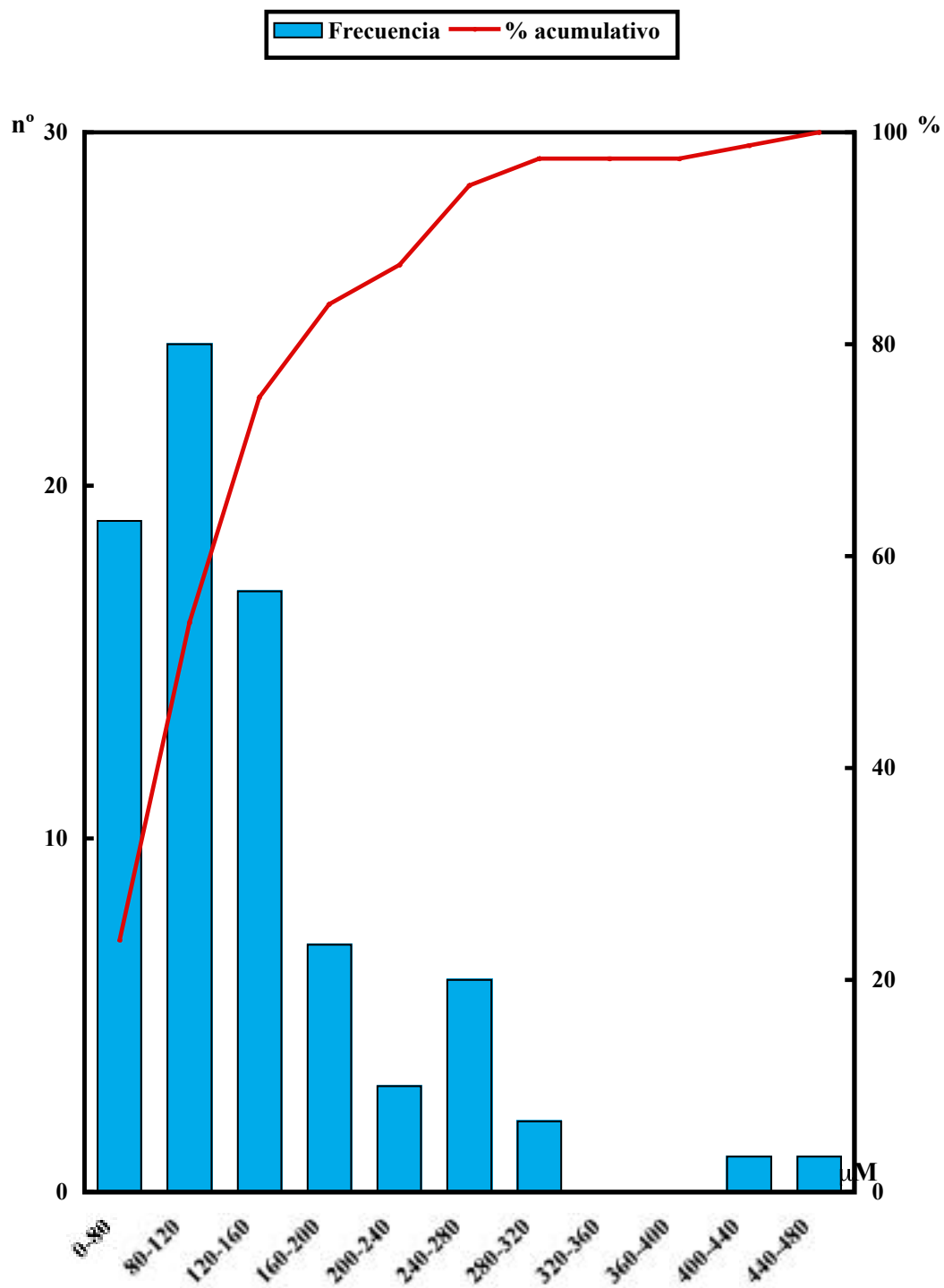


Figura 35 - Distribución de los valores de sensibilidad *in vitro* al foscarnet de las 80 cepas de herpesvirus humano tipo 5.

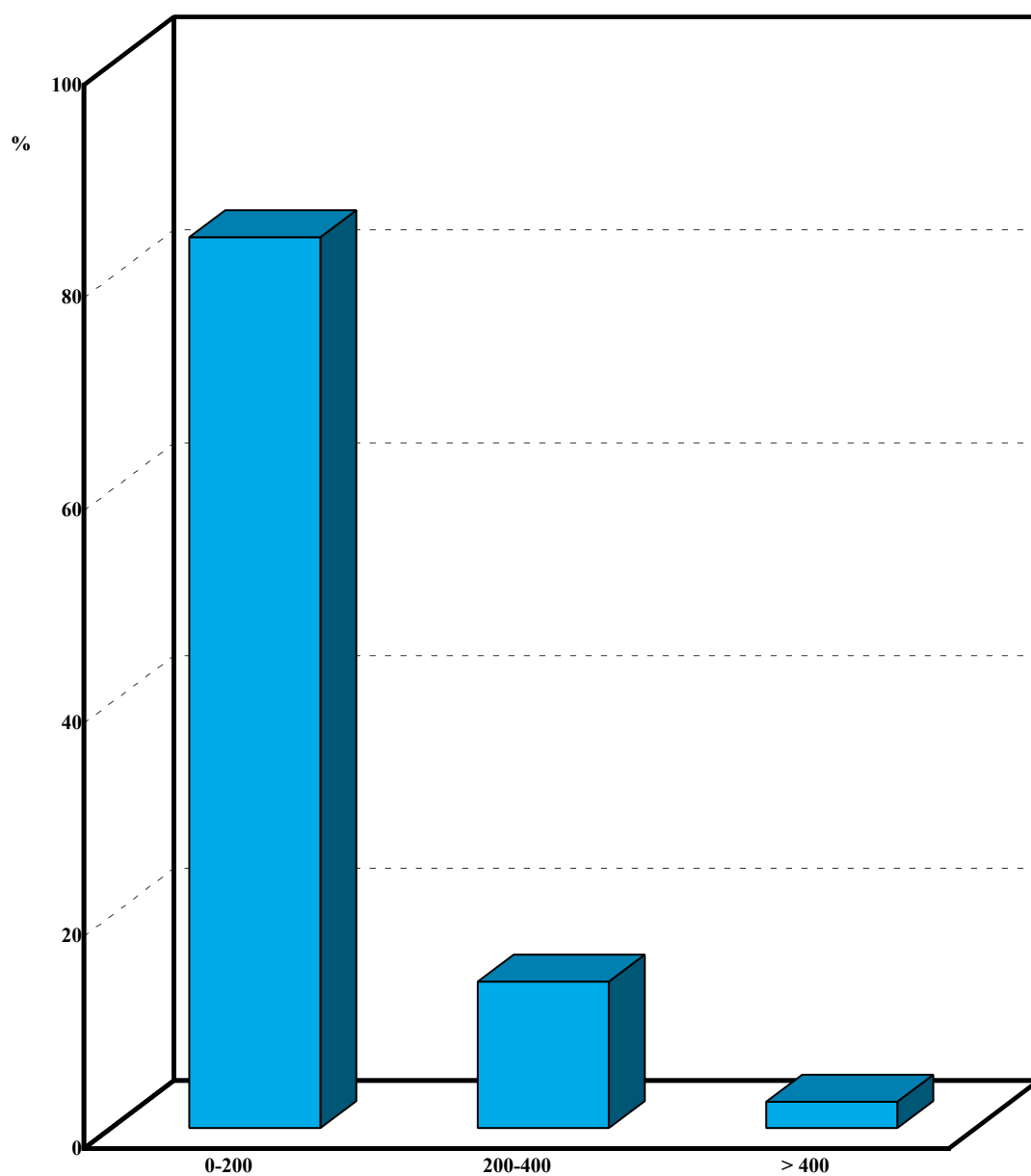
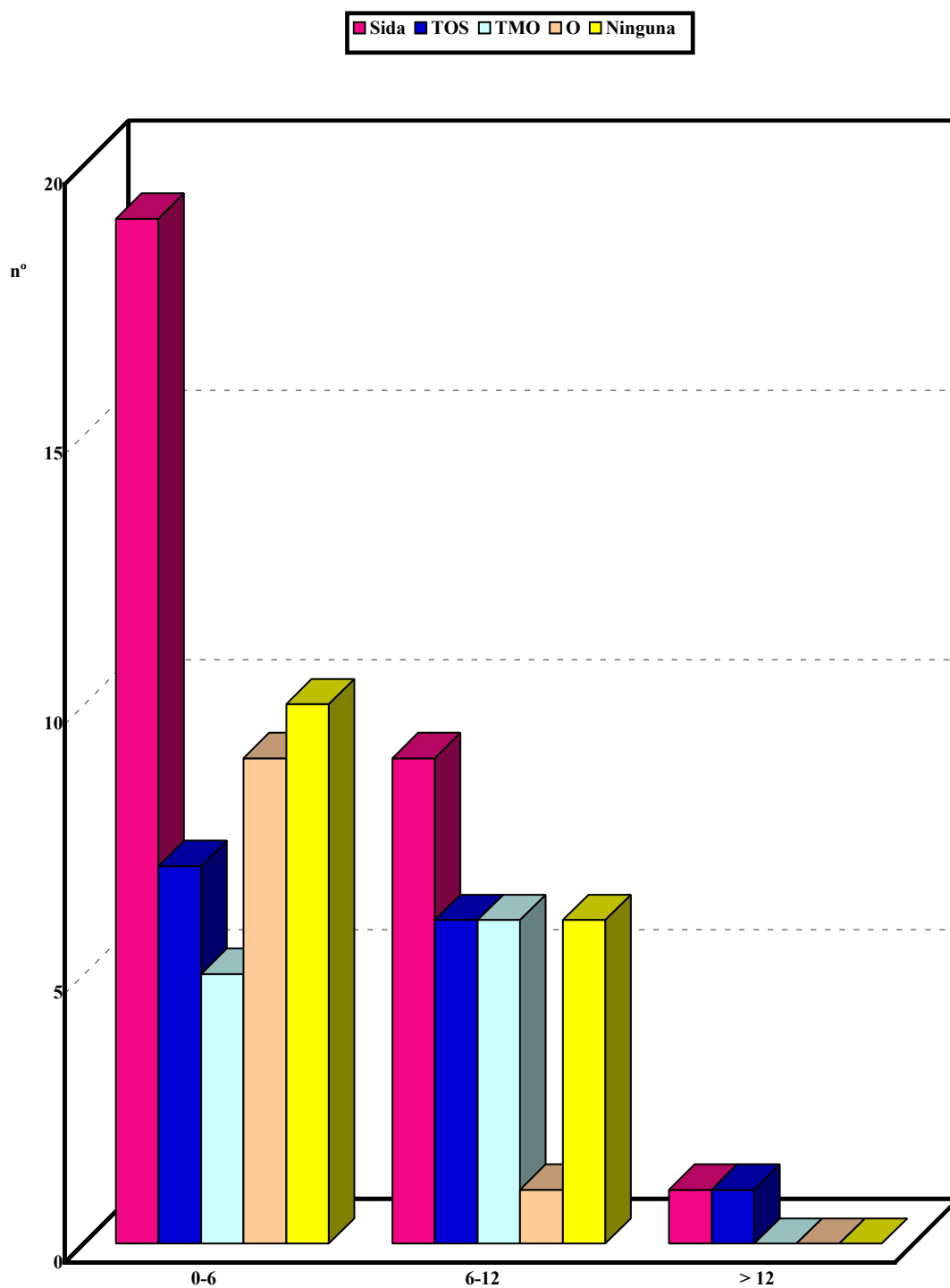
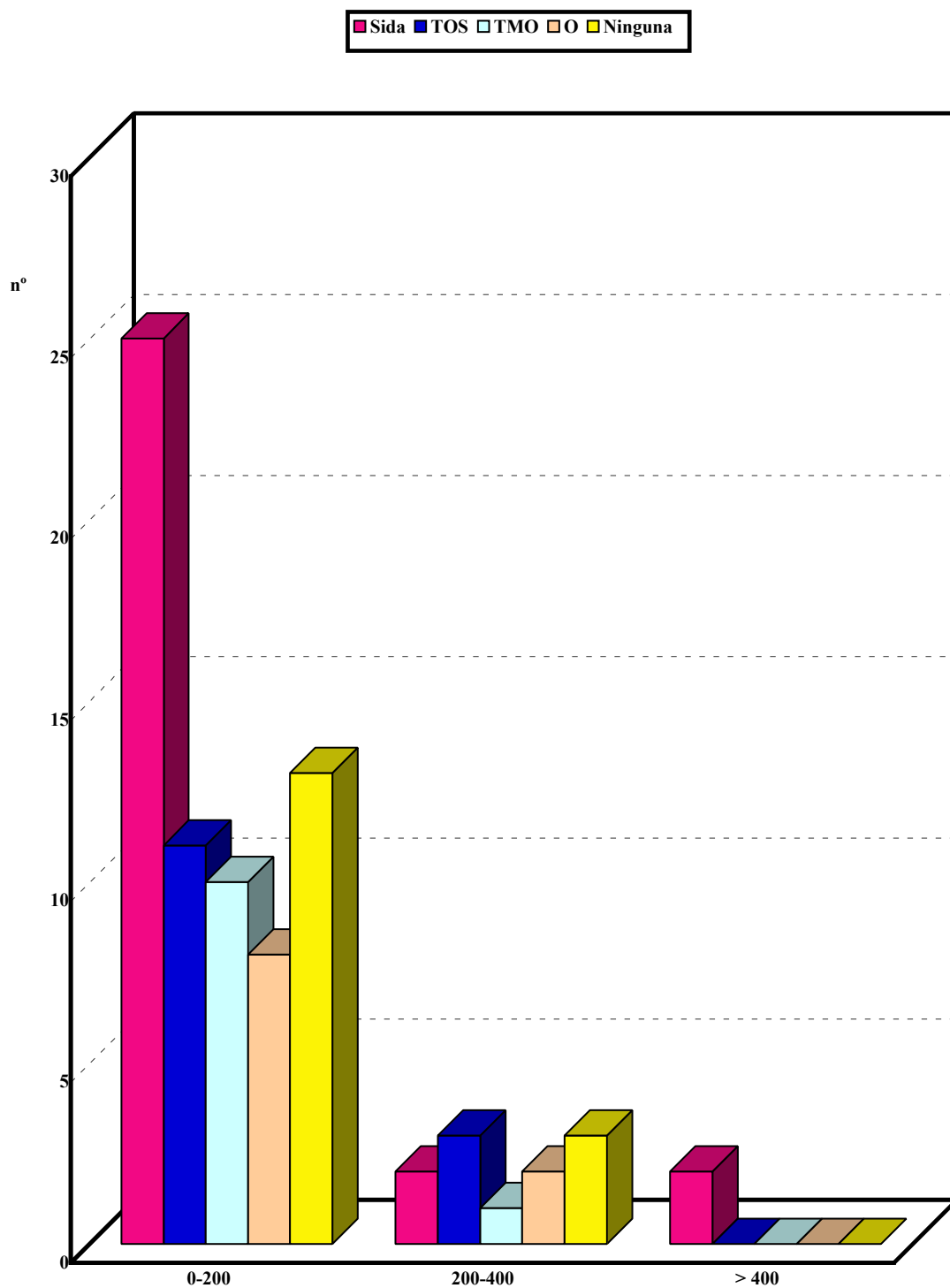


Figura 36 - Valores de sensibilidad *in vitro* al ganciclovir de las cepas de herpesvirus humano tipo 5 según la enfermedad de base de los pacientes.



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

Figura 37 - Valores de sensibilidad *in vitro* al foscarnet de las cepas de herpesvirus humano tipo 5 según la enfermedad de base de los pacientes.



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

Tabla 34 - Correlación entre los valores de sensibilidad *in vitro* al ganciclovir (GCV) y al foscarnet (FOS) de las cepas de herpesvirus humano tipo 5 (HHV-5) aisladas de 54 episodios de infección y la evolución clínica de las lesiones causadas por éstas en 52 pacientes.

paciente	Patología de base^a	Diagnóstico	Muestra^b	GCV DI₅₀^c (µM)	FOS DI₅₀^c (µM)	Tratamiento^d	Evolución^e
1	TC	Infección respiratoria	LBA	8,55	157,81	No	B
2	Sida	Infección respiratoria	LBA	6,19	109,37	No	B
3	Sida	Infección respiratoria	LBA	2,14	120,34	No	B
4	Sida	Colitis	Orina	9,06	172,96	FOS	B
5	TC	Rinitis	Orina	9,16	161,56	No	B
6	Sida	Infección respiratoria	LBA	4,08	135,66	No	B
7	Sida	Retinitis	Sangre	4,59	149,74	FOS	B
8	TR	Síndrome febril	Orina	8,51	116,80	No	B
9	Ninguna	Dificultad respiratoria	MNF	9,50	183,59	No	B
10	Sida	Infección respiratoria	LBA	2,35	123,32	No	B

Tabla 34 – (Continuación). Correlación entre los valores de sensibilidad *in vitro* al ganciclovir (GCV) y al foscarnet (FOS) de las cepas de herpesvirus humano tipo 5 (HHV-5) aisladas de 54 episodios de infección y la evolución clínica de las lesiones causadas por éstas en 52 pacientes.

paciente	Patología de base^a	Diagnóstico	Muestra^b	GCV DI₅₀^c (µM)	FOS DI₅₀^c (µM)	Tratamiento^d	Evolución^e
11	Sida	Infección respiratoria	LBA	7,95	114,15	No	B
12	Ninguna	Bronquitis	MNF	8,85	87,40	No	B
13	TR	Fiebre y leucopenia	Orina	2,23	250	GCV ^f	B
14	Ninguna	Neumonía	MNF	4,21	61,78	No	B
15	Inmunodeprimido	Pretrasplante	Sangre	2,23	54,31	No	B ^g
			Sangre	8,79	240,68		
16	TC	Sospecha HHV-5	Orina	13,49	263,19	No	B
17	Ninguna	Bronquitis	MNF	3,54	55,19	No	B

18	TC	Pancitopenia	Sangre	9,03	133,66	GCV	B
19	Sida	Infección respiratoria	LBA	8,53	98,77	FOS ^h	B

Tabla 34 - (Continuación). Correlación entre los valores de sensibilidad *in vitro* al ganciclovir (GCV) y al foscarnet (FOS) de las cepas de herpesvirus humano tipo 5 (HHV-5) aisladas de 54 episodios de infección y la evolución clínica de las lesiones causadas por éstas en 52 pacientes.

Paciente	Patología de base^a	Diagnóstico	Muestra^b	GCV DI₅₀^c (µM)	FOS DI₅₀^c (µM)	Tratamiento^d	Evolución^e
20	Sida	Infección respiratoria	LBA	13,04	171,09	No	B
21	TMO	Síndrome miccional	Orina	8,63	79,66	GCV ^f	B
22	Sida	Infección respiratoria	LBA	3,38	99,97	No	B
23	Sida	Infección respiratoria	LBA	10	276,68	No	B
24	TR. Rechazo	Insuf. respiratoria	Sangre	2,35	52,47	GCV	B
25	Sida	Infección respiratoria	LBA	5,90	83,35	No	B
26	Sida	Infección respiratoria	LBA	6,32	237,10	FOS ^h	B

27	Sida	Infeción respiratoria	LBA	4,82	143,86	FOS y GCV ^j	B
28	Ninguna	Fiebre, catarro vías altas	MNF	10	250	No	B
29	TMO	Control	Sangre	9,73	185,33	GCV	B

Tabla 34 – (Continuación). Correlación entre los valores de sensibilidad *in vitro* al ganciclovir (GCV) y al foscarnet (FOS) de las cepas de herpesvirus humano tipo 5 (HHV-5) aisladas de 54 episodios de infección y la evolución clínica de las lesiones causadas por éstas en 52 pacientes.

Paciente	Patología de base^a	Diagnóstico	Muestra^b	GCV DI₅₀^c (µM)	FOS DI₅₀^c (µM)	Tratamiento^d	Evolución^e
30	TMO	Febrícula	Orina	2,5	58,06	GCV ^j	B
31	TR	Descartar HHV-5	Orina	2,27	69,21	No	B
32	TMO	Infeción por HHV-5	Pulmón	3,49	139,30	GCV ^f	E
33	NH	Estudio pretrasplante	Orina	2,27	57,89	No	B
34	Ninguna	Fiebre, bronquitis	MNF	8,59	250	No	B

35	Ninguna	Bronquitis, faringitis	MNF	8,79	216,74	No	B
36	Sida	Infección respiratoria	Orina	2,30	61,64	No	B
37	Sida	Retinitis	Orina	10	433,48	FOS	B
38	Ninguna	Bronquiolitis	MNF	3,85	118,28	No	B
39	Ninguna	Faringoamigdalitis	MNF	4,23	120,20	No	B

Tabla 34 – (Continuación). Correlación entre los valores de sensibilidad *in vitro* al ganciclovir (GCV) y al foscarnet (FOS) de las cepas de herpesvirus humano tipo 5 (HHV-5) aisladas de 54 episodios de infección y la evolución clínica de las lesiones causadas por éstas en 52 pacientes.

Paciente	Patología de base^a	Diagnóstico	Muestra^b	GCV DI ₅₀ ^c (μM)	FOS DI ₅₀ ^c (μM)	Tratamiento^d	Evolución^e
40	Ninguna	Exantema, edema	Orina	4,59	141,89	No	B
41	Sida	Retinitis	LBA	3,35	64,70	FOS ^k	B
42	Sida	Diseminación HHV-5	LBA	2,40	46,65	GCV+FOS ^k	B

43	TC	Primo infección HHV-5	LBA	3,37	71,77	GCV ^m	B
44	Sida	Infección respiratoria	LBA	5,86	127,33	No	B
			Sangre	9,20	460,22	GCV ⁿ	B
45	TMO	Control	Sangre	8,21	170,39	GCV	B
46	Sida	Infección respiratoria	Sangre	3,97	158,69	FOS ^ñ	B
47	TC	Infección respiratoria	LBA	4,11	170,58	GCV	B
48	NH	Síndrome febril	Pulmón	4,92	102,31	GCV y FOS ^o	B

Tabla 34 – (Continuación). Correlación entre los valores de sensibilidad *in vitro* al ganciclovir (GCV) y al foscarnet (FOS) de las cepas de herpesvirus humano tipo 5 (HHV-5) aisladas de 54 episodios de infección y la evolución clínica de las lesiones causadas por éstas en 52 pacientes.

paciente	Patología de base^a	Diagnóstico	Muestra^b	GCV DI₅₀^c (µM)	FOS DI₅₀^c (µM)	Tratamiento^d	Evolución^e
49	TR	Gastroenteritis	Orina	6,18	129,61	No	B
50	TR	Control	Sangre	3,73	104,21	No	B

51	TR	Control	Orina	3,10	64,26	No	B
52	TMO	Control	Sangre	6,23	151,61	GCV ^f	B
			Pulmón	6,62	102,31	No	E

^a NH: neoplasia hematológica. TC: trasplante de corazón. TMO: trasplante de médula ósea. TR: trasplante renal. ^b MNF: moco nasofaríngeo. LBA: lavado broncoalveolar.

^c Concentración de antivirico que reduce el nº de placas al 50% con respecto al control sin antivirico. ^d La dosis de GCV intravenoso es de 5 mg/kg/12h y la de FOS intravenoso es de 60 mg/kg/8h ambos pautas durante 15-21 días. ^e B: buena evolución. E: exitus. ^f Tratado con GCV intravenoso durante una semana a la dosis habitual. ^g Al disminuir el tratamiento inmunodepresor el paciente mejora. A los tres meses recibe un trasplante de corazón y se le instaura GCV profiláctico. ^h Tratado con FOS intravenoso durante una semana a la dosis habitual. ⁱ Recibe tratamiento con FOS durante tres semanas y después se le cambia el tratamiento a GCV durante nueve días más. ^j En el momento de recoger la muestra el paciente llevaba 16 días en tratamiento con GCV. ^k En el momento de recoger la muestra el paciente llevaba 16 días en tratamiento con FOS. ^l En el momento de recoger la muestra el paciente llevaba seis meses en tratamiento, primero tres meses con FOS y después se le cambia a GCV. ^m La muestra se recoge cuando el paciente llevaba ocho días en tratamiento con GCV y se le continúa el tratamiento hasta los 40 días. ⁿ Recibe tratamiento con GCV durante 15 días. ^o Recibe tratamiento con FOS durante 14 días. ^p Recibe tratamiento con GCV durante seis días y luego se le cambia por FOS.