Detección del sarcoma de Kaposi asociado al herpesvirus en sangre periférica de individuos infectados por el VIH y progresión hacia el sarcoma de Kaposi

Whitby D, Howard MR, Tenant-Flowers M, et al. Detection of Kaposi sarcoma associated herpesvirus in peripheral blood of HIV-infected individuals and progression to Kaposi's sarcoma. *Lancet* 1995; 346:799-802.

El herpesvirus asociado al sarcoma de Kaposi (KSHV) se encuentra constantemente en las muestras de biopsia de pacientes con sarcoma de Kaposi (SK) «clásico», y con el relacionado con el SIDA. Aunque sea muy sugestivo el de un papel causal del KSHV en la patogénesis del SK, esta observación no excluye la posibilidad de que el KSHV, como otros herpesvirus, esté ampliamente distribuido y sea un mero «pasajero» en estas lesiones.

Aquí se comunica que el KSHV fue detectado en las células mononucleares de sangre periférica de 24/46 (52%) de los pacientes con SK, pero en ninguno de los 134 donantes de sangre, o en los 26 controles hospitalarios no infectados por el VIH. La detección del KSHV aumentó con el grado de inmunodepresión, como demostró la correlación con la reducción del número de células T CD4 positivas. Más aún, la detección del KSHV en las células de sangre periférica de individuos infectados por el VIH sin SK predijo la posterior aparición de las lesiones del SK. A 143 pacientes que no tenían SK en el momento de tomar su primera muestra de sangre (o solamente en ese momento) se les hizo un seguimiento durante una media de 30 meses. De los once que habían sido positivos al KSHV, seis desarrollaron un SK en comparación con solamente doce de los 132 que eran negativos al KSHV. Estos hallazgos son compatibles con un papel causativo del KSHV en el SK. El KSHV fue detectado raramente en los esputos y en los frotis de garganta de los pacientes infectados por el VIH, lo que suministra una potencial explicación de la aparentemente limitada difusión de este virus.

Entre el 15%-20% de los pacientes con SIDA desarrollan sarcoma de Kaposi (KS), mientras este tumor se produ-

ce muy raramente entre personas inmunocompetentes. Dado que el KS se produce 20 veces más frecuentemente en pacientes con SIDA homosexuales que en hemofílicos, se investigaron posibles agentes infecciosos que pudieran ser transmitidos sexualmente, y estar involucrados en el desarrollo tumoral. En 1994 se detectaron mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR), secuencias de ADN con homología a los genes que codifican las proteínas de la cápside y tegumento de los virus pertenecientes a la subfamilia de los γ -herpesvirinae, aunque eran diferentes a las secuencias de los virus conocidos aquí agrupados¹. Inicialmente, este nuevo virus fue denominado virus herpes asociado con el sarcoma de Kaposi (KSHV), aunque actualmente se tiende a denominar siguiendo la nomenclatura establecida para los virus herpes humanos; de este modo, tentativamente se le está tratando de denominar virus herpes humano 8 (HHV8). Por electroforesis en campo pulsante se ha comprobado que el tamaño del genoma es alrededor de 270 Kpb, y por análisis de secuencias parece corresponder a un nuevo virus perteneciente a la subfamilia γ -herpesvirinae, fuertemente implicado en el desarrollo del sarcoma de Kaposi y formas raras de linfomas de linfocitos B².

El presente trabajo apoya su relación con el sarcoma de Kaposi, encontrándose secuencias del virus en células mononucleares de sangre periférica en el 52% de los pacientes infectados por el VIH y con sarcoma de Kaposi, mientras que sólo se detecta en un 14% de pacientes infectados por VIH sin el sarcoma de Kaposi. La detección del KSHV, en estos últimos pacientes, aumenta conforme avanza la inmunosupresión. Los resultados sugieren que en los individuos infectados con VIH en que se detecta el KSHV, en su sangre periférica, tienen más posibilidades de desarrollar el KS que en los pacientes en los que no se detecta la presencia del KSHV. Si este virus juega algún papel en el desarrollo del tumor de Kaposi o simplemente es inducida la infección con el tumor, permanece por determinarse.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chang et al. *Science* 266, 1.865-1.869.
2. Chang Y, et al. The 20th International Herpesvirus Workshop. Holanda 1995.

E. Tabares López

Departamento de Microbiología. Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma. Madrid.

COMENTARIOS A LA BIBLIOGRAFÍA INTERNACIONAL

TERAPÉUTICA

Concentraciones intravítreas y plasmáticas de ganciclovir y foscarnet después de tratamiento por vía intravenosa en pacientes con SIDA y retinitis por citomegalovirus

Arévalo JF, González C, Capparelli EV, et al. Intravitreal and plasma concentrations of ganciclovir and foscarnet after intravenous therapy in patients with AIDS and cytomegalovirus. *JID* 1995; 172:951-956.

Este estudio ha evaluado las concentraciones de ganciclovir y foscarnet en el vítreo y en el plasma, después de su administración por vía intravenosa en pacientes con SIDA y retinitis por citomegalovirus (CMV) con desprendimientos de retina. Las muestras de vítreo sin diluir se obtuvieron prospectivamente de 60 ojos (52 pacientes) en el momento de la vitrectomía de la pars plana. Treinta y tres muestras plasmáticas (de 27 pacientes del grupo inicial de 52) se obtuvieron de forma simultánea durante la cirugía de los 33 ojos. La cromatografía líquida de alta presión mostró las concentraciones medias de ganciclovir en el vítreo de los pacientes en el tratamiento de inducción y en el mantenimiento, que fueron respectivamente de, $4,74 \pm 1,49 \mu\text{M}$ ($n=24$) y de $3,29 \pm 1,84 \mu\text{M}$ ($n=30$; $P=0,005$). Las concentraciones simultáneas de ganciclovir en plasma fueron menores que las concentraciones en vítreo en el 78% de los pacientes. Las concentraciones intravítreas medias de foscarnet de los pacientes que recibieron la dosis de inducción fue de $189 \pm 177 \mu\text{M}$ ($n=5$) frente a los $163 \pm 167 \mu\text{M}$ ($n=4$; $P>0,20$) de aquellos que estaban recibiendo el tratamiento de mantenimiento. La relación de las concentraciones medias de foscarnet de vítreo y plasma fue de 1,43. Los fármacos y las dosis actuales para la retinitis por CMV resultan progresivamente en concentraciones límites o subterapéuticas.

El ganciclovir y el foscarnet son los fármacos actualmente disponibles en el tratamiento de la enfermedad por citomegalovirus (CMV) en los pacientes con SIDA. Los autores evalúan la concentración intravítrea de ganciclovir y foscarnet en 60 muestras (60 ojos en 52 pacientes con retinitis por CMV y desprendimiento de retina) obtenidas mediante vitrectomía (24 muestras en inducción con ganciclovir, 30 en mantenimiento con ganciclovir, cinco en inducción con foscarnet y cinco en mantenimiento con foscarnet) (cuatro de los pacientes estudiados estaban en inducción de ganciclovir+foscarnet), y en 33 muestras plasmáticas (27 pacientes) obtenidas en el mismo momento de la cirugía. Las muestras oculares fueron obtenidas entre 1,5 y 72 horas después de la última dosis por vía intravenosa del fármaco (media ocho horas). Los resulta-

dos se indican en el resumen; las concentraciones vítreas de ganciclovir y foscarnet fueron superiores en los pacientes que estaban en inducción, en relación con los que estaban en mantenimiento (dosis de inducción y de mantenimiento de ganciclovir y de foscarnet fueron superiores en los pacientes que estaban en inducción, en relación con los que estaban en mantenimiento (dosis de inducción y de mantenimiento de ganciclovir y de foscarnet: 10 y 5 mg/kg/día, 180 y 120 mg/kg/día). Las concentraciones intravítreas de ganciclovir se correlacionaron significativamente con el tiempo transcurrido desde la última dosis por vía intravenosa del fármaco; asimismo, se correlacionaron con los niveles séricos de creatinina la dosis acumulada durante las dos semanas previas. En el caso del foscarnet, la concentración intravítrea no se correlacionó significativamente con el momento en que se administró la última dosis. El empleo de ambos fármacos conjuntamente no modificó los niveles.

Los autores analizan las concentraciones medias (con el rango) de los fármacos obtenidas en el vítreo y en el plasma, así como la ID50 e ID90 de aislados clínicos (igualmente con media y rango), poniendo de manifiesto que las dosis empleadas, especialmente durante el mantenimiento, pueden ser insuficientes, lo que justificaría, al menos en parte, la tendencia a la recidiva. Así mismo, esto justificaría porqué en numerosos casos de recaída de los pacientes responden a una reinducción con el mismo fármaco, lo que transmite que el virus no es resistente, pero que estaba recibiendo dosis subterapéuticas. Basados en la importancia de la enfermedad por CMV en los pacientes con SIDA, es imprescindible mejorar los conocimientos farmacocinéticos de los fármacos disponibles.

J. Verdejo Ortés

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

Cambios en la incidencia de las lesiones cerebrales inducidas por el VIH en Oslo, 1983-1994: efectos del tratamiento con zidovudina

Maehlen J, Dunlop O, Liestol K, et al. Changing incidence of HIV-induced brain lesions in Oslo, 1983-1994: effects of zidovudine treatment. *AIDS* 1995; 9:1.165-1.169.

Objetivo. Investigar la relación entre las lesiones cerebrales inducidas por el VIH, el tratamiento con zidovudina (ZDV)