

Infección por virus varicela-zóster resistente a aciclovir en una paciente con sida

Sr. Editor: Las recidivas de la infección por virus varicela-zóster (VVZ) en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) suelen responder favorablemente al tratamiento con aciclovir. En raras ocasiones esta pauta fracasa por la aparición de mutaciones de resistencia¹, lo que plantea la necesidad de utilizar fármacos con mecanismos de acción diferentes como foscarnet o cidofovir. Se presenta el caso de una paciente con sida que sufrió una recidiva de infección por VVZ, que progresó a una retinitis con necrosis periférica intensa y amaurosis del ojo afectado a pesar del tratamiento con aciclovir, por lo que se consideró como resistente a dicho fármaco.

Se trataba de una mujer de 37 años con antecedentes de infección por VIH en estadio sida, recuento de linfocitos CD4 10/ μ l, infección multimetamérica previa 6 meses antes por VVZ, tratada con aciclovir a dosis de 500 mg por vía intravenosa cada 8 h, durante 10 días y con profilaxis de aciclovir a dosis de 800 mg por vía oral, tres veces al día, durante los 6 meses posteriores con escasa adherencia de la paciente, consistente en olvidos de dosis e incluso días completos sin medicación y abandono total en las últimas semanas. Ingresó por la aparición de lesiones cutaneomucosas extensas en forma de vesículas sobre fondo eritematoso que afectaba a cabeza, cuello, tronco y extremidades, indicativas de herpes varicela-zóster diseminado, fiebre y afectación pulmonar radiológica intersticial bilateral. Mediante técnica

cualitativa de PCR, se detectó ADN de VVZ en sangre y exudado de las lesiones cutáneas, pero no se pudo cuantificar la carga viral por no disponer de la técnica, sin observarse viremia por citomegalovirus (CMV). No se realizó PCR para otros virus linfotrofos como HHV-6, HHV-7 y HHV-8. Ante la sospecha de recidiva de infección por VVZ se inició tratamiento con aciclovir intravenoso en dosis de 10 mg/kg/8 h, con discreta mejoría en las lesiones cutáneas, aunque con persistencia de éstas y de la viremia al décimo día de instaurada la terapia. A pesar del tratamiento y durante su administración, la paciente presentó una pérdida de agudeza visual en el ojo derecho, que tras ser evaluada por el servicio de oftalmología fue diagnosticada de retinitis progresiva con necrosis periférica. Ante la sospecha de infección herpética resistente a aciclovir, se inició tratamiento con foscarnet a dosis de 40 mg/kg/8 h, con lo que se observó la desaparición de las lesiones cutaneomucosas, la negativización de la viremia plasmática del VVZ y la estabilización de las lesiones oculares. La paciente no aceptó realizar tratamiento antirretroviral, ni profilaxis con cidofovir para evitar una nueva recidiva del VVZ, y sólo accedió a ser tratada con aciclovir oral en dosis de mantenimiento (800 mg/8 h). La enferma falleció 4 meses después en su domicilio sin evidencia clínica de recidiva del VVZ durante este período de tiempo.

La posibilidad de aparición de mutaciones de resistencia a aciclovir en el VVZ es reducida, pero ésta aumenta en los pacientes inmunodeprimidos o que han recibido tratamiento previo². Las cepas resistentes presentan una mutación en el gen de la timidincinasa (TK), enzima necesaria para la fosforilación intracelular del aciclovir, que una vez convertido en su forma trifosfato actúa como sustrato alternativo inhibiendo la ADN polimerasa viral³. Foscarnet no requiere ningún metabolismo previo para interactuar con la ADN polimerasa viral, por lo que es útil en el tratamiento de las cepas deficientes en actividad timidincinasa que surgen durante el tratamiento con aciclovir⁴. Cidofovir y otros fármacos análogos dependen de enzimas celulares para su conversión en formas activas, pero no de la actividad TK viral, por lo que también resultan útiles en el tratamiento del VVZ resistente⁵. La retinitis progresiva por VVZ es una entidad que obliga a realizar el tratamiento de inducción y posterior mantenimiento para evitar una extensión de las lesiones o un desprendimiento de retina que son las mayores complicaciones de esta afección. Se han

comunicado resultados favorables en el tratamiento de la infección por virus herpes resistentes a aciclovir utilizando dosis elevadas del mismo y con pautas de foscarnet o cidofovir^{6,7}, como ocurrió en nuestro caso.

Aunque no existe evidencia científica, creemos que en los pacientes con sida que precisan de tratamientos de larga duración para evitar recidivas, una estrategia adecuada en el tratamiento de las infecciones por VVZ podría ser la alternancia de fármacos, incluyendo el propio aciclovir, ya que se han observado respuestas clínicas en infecciones supuestamente resistentes después de tratamientos con foscarnet⁸, lo que sugeriría la restauración de la sensibilidad a aciclovir y la posibilidad de su reutilización como tratamiento de mantenimiento o en una nueva recidiva. Es sugestiva la hipótesis de que, ante la ausencia de presión farmacológica durante el tratamiento con otros fármacos como foscarnet o cidofovir, se seleccione una población viral predominantemente sensible a aciclovir que pueda obtener de nuevo una respuesta clínica.

En conclusión, aunque raras, son posibles las infecciones graves por VVZ resistentes a aciclovir en pacientes con sida, incluso en aquellos que reciben tratamiento antirretroviral de gran actividad, en los que la ausencia de respuesta al tratamiento para el VVZ puede suponer graves complicaciones⁹. En estos casos, pueden ser de utilidad fármacos como foscarnet o cidofovir, sin que hasta el momento se haya establecido qué pauta de profilaxis puede ser la más eficaz.

Carlos Ramos y Justo Lajusticia
Servicio Medicina Interna.
Hospital Universitario Miguel Servet.
Zaragoza. España.

Bibliografía

1. Jacobson MA, Berger TG, Fikrig S, Becherer P, Moehr JW, Stanat SC, et al. Acyclovir-resistant varicella zoster virus infection after chronic oral acyclovir therapy in patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Ann Intern Med* 1990;112:187-91.
2. Balfour HH Jr, Benson C, Braun J, Cassens B, Erice A, Friedman-Kien A, et al. Management of acyclovir-resistant herpes simplex and varicella-zoster virus infections. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1994;7:254-60.
3. Roberts GB, Fyfe JA, Gaillard RK, Short SA. Mutant varicella-zoster virus thymidine kinase: correlation of clinical resistance and enzyme impairment. *J Virol* 1991;65:6407-13.
4. Smith KJ, Kahlter DC, Davis C, James WD, Skelton HG, Angritt P. Acyclovir-resistant varicella zoster responsive to foscarnet. *Arch Dermatol* 1991;127: 1069-71.
5. De Clercq E, Sakuma T, Baba M, Pauwels R, Balzarini J, Rosenberg I, et al. Antiviral activity of phosphonylmethoxyalkyl derivatives of purine and pyrimidines. *Antiviral Res* 1987;8: 261-72.
6. Schliefer K, Gumbel HO, Rockstroh JK, Spengler U. Management of progressive outer necrosis with cidofovir in a Human immunodeficiency virus-infected patient. *Clin Infect Dis* 1999;29:684-5.
7. Zambarakji HJ, Obi AA, Mitchell SM. Successful treatment of varicella zoster virus retinitis with aggressive intravitreal and systemic antiviral therapy. *Ocul Immunol Inflamm* 2002; 10:41-6.
8. Cohen D. Resistance of herpes simplex virus to antiviral drugs. *Curr Opin Infect Dis* 1995;8: 489-92.
9. Ramsay A, Young S, Lightman S. Failure of antiretroviral therapy to control Varicella zoster retinitis. *Clin Experiment Ophthalmol* 2001;29:433-4.