

## TERAPÉUTICA

# Experiencia preliminar con cidofovir en una consulta dermatológica de pacientes con infección por VIH

**Resumen.**—Mucha patología vírica en los pacientes con infección avanzada por el VIH es de difícil manejo terapéutico. El cidofovir es un antivírico recientemente aprobado por vía sistémica para la retinitis por citomegalovirus en dichos pacientes.

Apoyados en trabajos previos sobre su potencia y amplio espectro, hemos utilizado cidofovir al 1% y 3% para tratar tópicamente ocho pacientes con infección avanzada por el VIH y procesos cutáneos tórpidos de origen vírico: seis por papilomavirus, dos casos de molusco contagioso y dos infecciones por herpes simple. En otro caso hemos utilizado la vía intralesional para unos condilomas acuminados de gran tamaño.

Nuestros resultados reflejan una alta potencia en pautas breves y una capacidad irritativa importante.

**Palabras clave:** Cidofovir. Antivíricos. Virus de la inmunodeficiencia humana. Papilomavirus. Molusco contagioso. Herpes simple.

CARLOS ZARCO OLIVO  
RAFAEL LLAMAS MARTÍN  
CONCEPCIÓN POSTIGO LLORENTE  
MARÍA JOSÉ MUÑOZ GARCÍA\*  
FRANCISCO VANACLOCHA SEBASTIÁN  
*Servicio de Dermatología. Servicio de Farmacia\*.  
Hospital Universitario Doce de Octubre. Madrid.*

*Correspondencia:*

C. ZARCO. Servicio de Dermatología. Hospital Universitario Doce de Octubre. Carretera de Andalucía, km 5,400. 28041 Madrid.

Aceptado el 20 de enero de 1999.

## INTRODUCCIÓN

Un nuevo grupo de fármacos, los fosfonatos de nucleósidos acíclicos, tienen un prometedor potencial terapéutico aún por definir. Son derivados híbridos de análogos fosfonatos como el foscarnet y análogos de nucleósidos acíclicos (1). De ellos dos tienen interés como antiherpéticos: el *adefovir* (PMEA), con actividad no sólo frente a virus herpes y de hepatitis B, sino también frente a retrovirus, por lo que parece interesante en infecciones mixtas con estos virus (2), y, sobre todo, el *cidofovir* (HPMPC).

Los fosfonatos nucleósidos acíclicos precisan sólo dos fosforilaciones a sus derivados difosforilados activos, prescindiendo de la primera fosforilación, por timidín-quinasas víricas, para su acción sobre la ADN polimerasa viral, por lo que son útiles en cepas de virus herpes simplex (VHS) y varicela-zóster (VVZ) resistentes a aciclovir (ACV) y derivados, deficientes en timidín-quinasa (3).

Sus metabolitos muestran una vida media intracelular inusualmente larga, lo que justifica su actividad antivírica mantenida (días e incluso semanas); en el caso del cidofovir a través de metabolitos, sobre todo HPMPCp-colina (vida media superior a 87 horas), que sirve de reservorio intracelular de derivados mono y difosforilados del mismo (4).

Clínicamente se ha dirigido el estudio de cidofovir principalmente al tratamiento de infecciones por citomegalovirus (CMV) y VHS, ya que es muy activo contra todos los miembros de la familia *herpesviridae*, incluyendo las cepas de VVZ y de VHS deficientes en timidín-quinasa y las de CMV deficientes en proteína-quinasa, que son resistentes a ACV y a ganciclovir respectivamente (5); pero el mayor aliciente de este grupo de fármacos es su amplio espectro de acción sobre numerosas familias de virus que, en el caso del cidofovir, incluyen *papilloma*, *adeno*, *herpes* y *pox-viridae* (1), para algunas de las cuales todavía no disponemos de otra terapia antivírica eficaz.



FIG. 1.—Paciente n.º 1, izquierda. Condilomas acuminados perianales antes del tratamiento. Derecha. Tras cinco sesiones con solución de cidofovir intralesional.

Recientemente se ha aprobado en nuestro país su uso para la retinitis por CMV en pacientes con SIDA, tras mostrar su eficacia administrado I.V. una vez cada semana (cada dos semanas para mantenimiento) o en inyección intravítrea (6). La mayor limitación entre otras (mielosupresión...), para su administración sistémica (I.V.) es su nefrotoxicidad, que precisa del uso simultáneo de probenecid y prehidratación.

Evaluando su actividad antiCMV ya se demostró su eficacia en las primeras dosis I.V. para suprimir infecciones intercurrentes por otros virus (7). La posibilidad de una formulación tópica exenta de los efectos secundarios de la vía parenteral (8) nos abre las puertas a múltiples posibles indicaciones de relevancia dermatológica, especialmente en pacientes con infección VIH avanzada y procesos cutáneos tórpidos de origen vírico (9). Actualmente se presenta en la F.D.A. como el nuevo tratamiento tópico de infecciones resistentes por VHS (10).

#### PACIENTES Y MÉTODOS

Hemos incluido nueve pacientes entre julio y octubre de 1998, todos ellos varones con infección VIH en estadio C-3 (alcanzando cifras de CD4 < 200 cels/mm<sup>3</sup>) y recibiendo triple terapia antirretroviral al inicio del cuadro excepto el caso n.º 9 incluido al final para valorar la respuesta en una situación más favorable de inmunocompetencia: infección VIH estadio A-2, con últimos CD4 = 1.003 cels/mm<sup>3</sup> y con

lesiones incipientes. Procesos tratados: siete casos de infección por VPH, de los que cuatro eran condilomas acuminados, dos papulosis bowenoides y un caso de verrugas planas; dos casos de molusco contagioso (MC); y dos casos de lesiones herpéticas (VHS).

Al paciente n.º 1 se le administró el cidofovir por vía intralesional, durante breves ingresos hospitalarios, en unos condilomas acuminados perianales. Las tres primeras sesiones eran de periodicidad semanal, a dosis de 1,25 mg/kg (disolviendo para ello 1 ml del preparado comercial en 20 ml de salino). Se emplearon otras tres sesiones posteriores con separación sucesiva (dos semanas → tres → cuatro semanas) y dosis decreciente (10 ml de disolución = 0,62 mg/kg → 5 ml de disolución = 0,31 mg/kg) en función de la disminución de tamaño lesional. Antes de cada sesión se monitorizaron la proteinuria y creatinemia como detectores precoces de alteración renal; también se observaron las normas de hidratación y resto de controles analíticos propuestos para su administración endovenosa, aunque las dosis empleadas son muy inferiores en nuestro caso.

El tratamiento administrado en los enfermos dos a nueve consistió en cidofovir formulado para vía tópica en base de Beeler (fase oleoacuosa compuesta por alcohol cetílico, cera blanca, propilenglicol, laurilsulfato sódico y agua destilada), preparado por el Servicio de Farmacia de nuestro hospital a dos concentraciones distintas (1% y 3%), siguiendo los trabajos pioneros en estas indicaciones. Las pautas han ido variando en el tiempo según hemos ido adquiriendo conocimiento personal sobre su manejo práctico. Entre

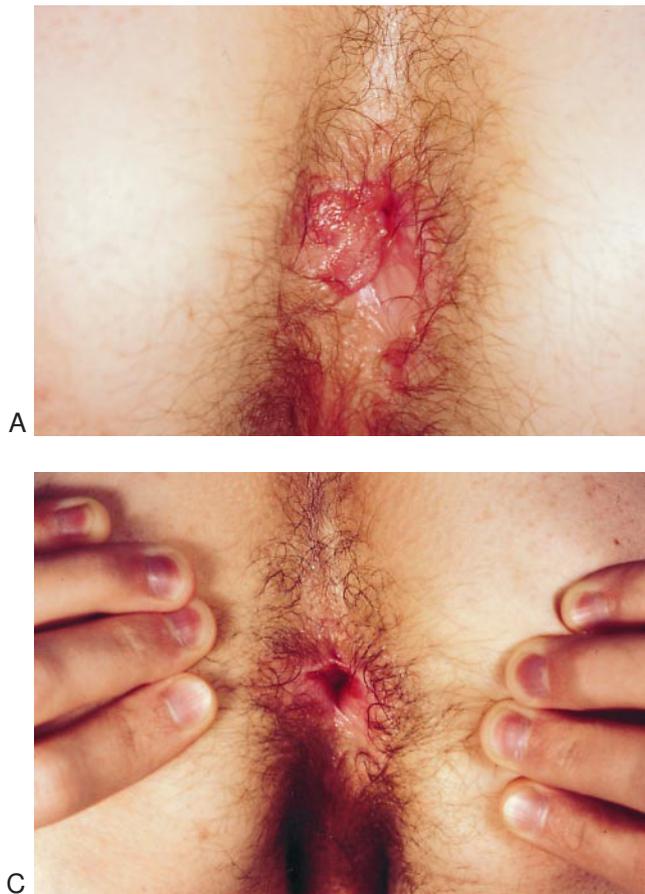


FIG. 2.—Paciente n.º 2. A. Placa de condiloma acuminado perianal. Recidiva tras cirugía. B. Ulceración local a la semana (cinco aplicaciones) de cidofovir tópico al 1%. C. Situación a los dos meses y medio (siete aplicaciones de cidofovir tópico al 1%): sin condilomas acuminados perianales.

los días 7 y 15 de tratamiento hemos realizado analítica con sistemático de sangre, orina y bioquímica sanguínea (SMAC) a dichos pacientes para valorar posibles cambios con respecto a la basal.

## RESULTADOS

*Pacienten.º 1.* Varón de 42 años. Infección VIH en estadio C-3, CD4 = 58 cels/ mm<sup>3</sup>. Presentaba condilomas acuminados grandes anales de ocho meses de evolución con una rectoscopia sin hallazgos (Fig. 1, izquierda). En julio iniciamos inyecciones intralesionales. A la primera semana no había cambios. A la segunda semana, antes de la tercera inyección, se apreciaba reducción parcial de tamaño de la lesión y se iniciaba hiperpigmentación local y prurito lesional. Las inyecciones se hicieron en ese momento más dolorosas. A los dos meses y medio, antes de la sexta y última inyección ya sólo se aprecian sacos hemorroidales, sobre una zona hiperpigmentada (Fig. 1, derecha), pero la biopsia reveló condilomas acuminados en superficie por lo que actualmente le estamos aplicando cidofovir tópico 1%

cada tres días sobre las lesiones residuales. En ningún momento se han detectado signos de nefrotoxicidad.

*Paciente n.º 2.* Varón de 27 años. Infección VIH en estadio C-3, CD4 = 86 cels/ mm<sup>3</sup>. Diagnosticado de condilomas acuminados perianales (con biopsia) desde 1996, tratados previamente con cirugía (dos veces durante 1997), crioterapia, podofilino y 5-fluorouracilo tópico. En julio quedaba una placa mamelonada de condiloma (Fig. 2A) e iniciamos tratamiento con cidofovir tópico 1% diario. A la primera semana acudió con ulceración local (Fig. 2B). Sólo había realizado cinco días de tratamiento, debido a la irritación que seguía progresando el día 10 a pesar de fomentos, antiinflamatorios y antibióticos tópicos. No había cambios de interés en la analítica de control. Al mes y medio había cedido la irritación, pero se apreciaban lesiones internas en canal anal, por lo que volvió a hacer dos nuevas aplicaciones de cidofovir al 1%, esta vez cada tres días. Tras otra erosión periorificial, y con un total de siete aplicaciones, a los dos meses y medio no quedaban condilomas perianales (Fig. 2C).

*Pacienten.º 3.* Varón de 38 años. Infección VIH en estadio C-3, con CD4 = 30 cels/ mm<sup>3</sup>. Con diagnóstico de



FIG. 3.—Paciente n.º 4. A. Moluscos contagiosos periorales antes de tratamiento. B. Irritación local a las 12 aplicaciones de cidofovir tópico al 3%. C. Situación al mes y medio. Tardó en resolverse la irritación y no se aprecian lesiones de molusco.

molusco contagioso desde 1995 en cara, zona sacra, muslos, base y cuerpo de pene, antes tratados con crioterapia y una placa grande de papulosis bowenoide diagnosticada (por biopsia) en glande y prepucio desde 1996.

En julio inició cidofovir tópico al 3% a diario, salvo en pene (1% a diario) y en cara (3% cada 12 horas). A la primera semana desaparecieron las lesiones en cara, apareciendo alguna nueva; no desaparecieron en sacro y, pese a suspender el tratamiento a nivel genital al día 4, había gran irritación en esa localización (que progresó al día 10), detectándose piuria y hematuria discretas. Pese a tratamiento tópico para la irritación ya mencionado progresó una ulceración en pene de aspecto fagedénico que precisó tratamiento con prednisona, metronidazol y cloxacilina por vía oral. Para el resto de localizaciones extragenitales completó de 10 a 15 días de tratamiento. A los dos meses y medio habían desaparecido los moluscos a todos los niveles y se había curado la ulceración genital (corrigiéndose las alteraciones urinarias) pero progresando la infección por HPV en frenillo que, a los tres meses y medio, es una placa extensa de papulosis bowenoide por fuera de la zona tratada.

*Paciente n.º 4.* Varón de 40 años. Infección VIH en estadio C-3 ( $CD4 = 17 \text{ cels/mm}^3$ ). Afecto de moluscos contagiosos en cara, de predominio perioral, de dos años de evolución (Fig. 3A), tratados previamente con crioterapia. En julio inició cidofovir tópico al 3% cada 12 horas. Suspendió el tratamiento al día 6 por irritación local que vimos progresar el día 10 (Fig. 3B) y para la que usamos las medidas tópicas habituales ya mencionadas, no habiendo alteraciones analíticas; en ese momento ya podía apreciarse una respuesta parcial de los moluscos. Al mes y medio no presentaba irritación ni lesiones (Fig. 3C). En octubre (a los tres meses, tras una temporada fuera) nos visitó de nuevo con algún molusco pequeño nuevo (mentón) y con una lesión querato-costrosa en labio de cinco semanas de evolución de la que se cultivó VHS y para la que iniciamos tratamiento con cidofovir tópico al 1% en días alternos (Fig. 4, izquierda). A las cinco aplicaciones la curación era completa (Fig. 4, derecha) y persistían nuevos moluscos pendientes de volver a tratar.

*Paciente n.º 5.* Varón de 30 años. Infección VIH en estadio C-3, con  $CD4 = 279$  (previos de hasta  $19 \text{ cels/mm}^3$ ). Historia de condilomas acuminados perianales gigan-



FIG. 4.—Paciente n.º 4, izquierda. Situación a los tres meses. Se aprecia el inicio de nuevos moluscos contagiosos y presenta una lesión labial herpética de cinco semanas de evolución. Derecha. Situación dos semanas después: respuesta de la lesión herpética, tras cinco aplicaciones de cidofovir tópico al 1%.

tes desde 1995 tratados con podofilino e intervenidos en mayo de 1998. En julio le vimos con la recidiva de una lesión perianal desde un mes antes, en tratamiento con crioterapia. Inició cidofovir tópico al 1% a diario (sobre ese condiloma) completando diez días de tratamiento con dos de descanso intermedios, pese a lo cual también tuvo gran irritación. No se modificó la analítica. A los dos meses se había borrado el condiloma tratado y tenía lesiones nuevas que habían progresado en otras localizaciones para las que le hemos prescrito actualmente nuevas aplicaciones cada tres días.

*Paciente n.º 6.* Varón de 30 años. Infección VIH en estadio C-3, con CD4 = 217 (previos de hasta 11 cels/mm<sup>3</sup>). Desde 1997, tenía lesiones en prepucio con histología de papulosis bowenoide para las que inició en julio tratamiento con cidofovir tópico al 1% a diario. Sólo completó cuatro aplicaciones debido a una gran irritación. No hubo variaciones analíticas. Pese al manejo tópico habitual, la irritación duró más de dos meses dejando incluso secuelas cicatriciales. A los cuatro meses, la zona tratada no mostraba lesiones de papulosis bowenoide que sí estaban progresando en los márgenes de la zona tratada.

*Paciente n.º 7.* Varón de 29 años. Infección VIH en estadio C-3 (CD4 = 153 cels/mm<sup>3</sup>). Acudió a consulta en julio por múltiples verrugas planas en pecho para las que inicia cidofovir tópico al 1% a diario. Completó ocho días de tratamiento, también con irritación y pigmentación local. A los dos meses las lesiones iniciales prácticamente habían desaparecido, pero tenía otras muchas nuevas progresando por fuera del área tratada. La hiperpigmentación habían disminuido mucho. Le perdimos para seguimiento.

*Paciente n.º 8.* Varón de 37 años. Infección VIH en estadio C-3, con CD4 = 81 cels/mm<sup>3</sup>. En octubre nos

consulta por pequeñas úlceras en cuerpo de pene y otra mayor en base de pene de dos semanas de evolución, con cultivo positivo para VHS-2 para las que instauramos cidofovir tópico al 1% en días alternos. Completó seis aplicaciones, con una irritación leve, con una mejoría evidente a los diez días (quinta aplicación) y completa a los 20 días.

*Paciente n.º 9.* Varón de 32 años. Infección VIH en estadio A-2, con últimos CD4 a 1.003 (habiendo alcanzado 450 cels/mm<sup>3</sup>), realizando triple terapia antirretroviral. Presentaba pequeños condilomas acuminados en canal anal de menos de un mes de evolución para los que inicia en octubre cidofovir tópico al 1% alterno. Tras pequeñas erosiones autoinvolutivas, a las seis aplicaciones (día 12) no había irritación y los condilomas estaban borrados.

## DISCUSIÓN

Iniciamos este estudio basándonos en la experiencia previa reflejada en los trabajos del grupo belga de la Universidad de Leuven (1) y alguna otra publicación (11, 12) sobre infecciones por VPH y poxvirus (molusco contagioso), procesos frecuentes en nuestros pacientes con infección VIH y con una respuesta habitual desesperante frente a distintos tratamientos destructivos (13, 14, 15).

Van Cutsem y cols. publicaron en 1995 el tratamiento exitoso de una mujer con lesiones polipoideas gigantes en hipofaringe y esófago debidas a VPH (16). Administraron siete sesiones intralesionales de una solución de cidofovir por vía endoscópica, observando reducción lesional tras la segunda inyección y resolu-

ción completa que perdura 11 meses después del inicio del tratamiento. Aunque luego se han seguido tratando otros pacientes con papilomatosis recurrente laríngea de forma similar, aún no publicados (1), este trabajo plantea por primera vez el uso del cidofovir en lesiones externas más accesibles por VPH (16). Nosotros en nuestro paciente n.º 1 hemos seguido la misma dosificación (1,25 mg/kg) y pautas parecidas de administración, si bien ellos no mencionan monitorización de función renal e hidratación concomitante que nosotros hemos llevado a cabo como si se tratase de las dosis muy superiores (5 mg/kg) utilizadas en administración endovenosa.

No hemos detectado ningún signo de nefrotoxicidad con esta pauta y, aunque las inyecciones han sido también efectivas en reducción del tamaño lesional, el dolor asociado a esta administración nos ha llevado a cambiar actualmente el tratamiento sobre lesiones ya muy disminuidas (con seis sesiones intralesionales previas) al tópico, más cómodo y económico.

El mismo grupo de autores belgas publicaron en el mismo año el éxito del tratamiento, en tres pacientes con SIDA, de dos casos de papulosis bowenoide y uno de condiloma acuminado en regiones genital y perianal con un preparado tópico de cidofovir al 1% una vez al día durante períodos variables entre cinco días y cinco semanas (17). En 1997, Zabawski y cols. demostraron también su utilidad en dos niñas inmunocompetentes con verrugas vulgares extensas, usado tópicamente al 3% sobre piel, una o dos veces al día y durante 10 y 14 días (12). El mismo año Meadows y cols. (11) señalaron la respuesta paralela de moluscos contagiosos extensos en dos pacientes con infección VIH al ser tratados con cidofovir I.V. por una retinitis por CMV, lo que les llevó a tratar a un tercer paciente con molusco contagioso (VIH seropositivo) con cidofovir formulado tópicamente al 3% durante dos semanas, consiguiendo su curación.

En base a estos trabajos decidimos probar la utilidad de un preparado tópico en pomada del cidofovir al 1%, en lesiones genitales por VPH, y al 3% en lesiones cutáneas por molusco contagioso. Puesto que los excipientes de estos trabajos no eran homogéneos, la pomada fue formulada por el Servicio de Farmacia en base de Beeler, ya que también había sido ésta la formulación usada sobre lesiones por VPH y VHS en zonas genital o perianal (más sensibles y de mayor posibilidad de absorción) en trabajos previos (1, 17). Las pautas publicadas tampoco eran homogéneas y decidimos administrarlo a nuestros primeros pacientes (casos 2 al 6) inicialmente a intervalos diarios para el 1% (lesiones en semimucosas por VPH) y cada 12 horas para el 3% (molusco contagioso en piel). Nos sor-

prendió el efecto irritativo local del preparado (Figs. 2B y 3B), que aparecía en todos nuestros pacientes iniciales, no antes del cuarto día de utilización, y que aumentaba durante un período variable posterior a pesar de interrumpir el tratamiento; este efecto, más marcado en semimucosas, era más precoz e intenso (ulceración) en la zona genital, e hizo suspender el tratamiento a la cuarta aplicación (1% para papulosis bowenoide) a nuestros pacientes 3 y 6. Ninguno de los trabajos previos mencionados hablan de fenómenos irritativos más allá de discretos y autoinvolutivos con ambas concentraciones, incluyendo aquéllos que utilizan nuestro mismo excipiente (1, 17) y al cual es difícil achacar la responsabilidad. Por este motivo para los siguientes pacientes incluidos en el estudio (casos 7 a 9), así como en aquéllos de los iniciales en los que hemos empleado nuevas aplicaciones (casos 1, 2, 4 y 5), utilizamos sólo la concentración inferior (al 1%) y en días alternos, o incluso cada tres días con vaselina perilesional si es en zona genital o anal, con lo que la tolerancia ha sido francamente mejor. En algún trabajo (12) se menciona también la hiperpigmentación que hemos observado en alguno de nuestros casos (pacientes 1, 4 y 7). La eficacia también ha sido evidente, tanto en lesiones por VPH como en molusco contagioso (Figs. 2C y 3C), habiendo fracasado los dos casos con papulosis bowenoide genital (pacientes 3 y 6) que tuvieron que suspender, por irritación, la aplicación genital al cuarto día. En ambos casos ha habido una progresión temprana y rápida de nuevas lesiones inmediatamente por fuera de la zona tratada. La recidiva de estos virus en inmunodeprimidos es la norma y en algunos de nuestros casos ya ha sido evidente en el corto período de meses de este estudio, con lesiones sobre todo por fuera de la zona tratada, por lo que para algunos ya hemos iniciado nuevos ciclos de tratamiento en pautas breves.

Por otro lado y como ya hemos apuntado, la eficacia antiherpética del cidofovir fue clínicamente manifiesta al empezar a utilizarse por vía I.V. para tratar la retinitis por CMV en inmunodeprimidos, comprobándose cómo con muy pocas inyecciones se solucionaban úlceras herpéticas crónicas resistentes a aciclovir o leucoplasias vellosas orales (1, 7). Snoeck y cols. trataron por primera vez con cidofovir tópico dos pacientes inmunodeprimidos, uno con una infección perineal por VHS-2 resistente a aciclovir, el otro con una infección orofacial por VHS-1 resistente a ganciclovir y a foscarnet, demostrando su eficacia al 1% (en base de Beeler u orabase), administrado una vez al día en pautas muy breves (tres días); aunque las lesiones recurrían después, ya eran sensibles al aciclovir (18). Nosotros tuvimos la oportunidad de ensayar esta indica-

ción en nuestro paciente n.º 4, al que estábamos tratando por moluscos contagiosos cuando recientemente acudió a una revisión con una lesión verrugosa de larga evolución por VHS (Fig. 4, izquierda) de las que, en nuestra experiencia, muestran resistencia clínica a los análogos de nucleósidos dependientes de timidínquinasa, al menos a dosis habituales (19). Con posterioridad incluimos al paciente n.º 8, con úlceras genitales por VHS-2. En ambos tuvimos buenos resultados clínicos (Fig. 4, derecha), sin problemas relevantes de irritación, con cidofovir tópico al 1% en días alternos, en cinco y seis aplicaciones respectivamente.

Ya han sido publicados los resultados del primer ensayo multicéntrico norteamericano (randomizado y doble ciego de 20 pacientes contra placebo) con un gel tópico de cidofovir (al 0,3 o 1%) durante cinco días en infecciones por VHS resistentes a aciclovir en pacientes con SIDA (20). Comentan los buenos resultados, sobre todo en lo que se refiere a «siembra vírica» desde las lesiones; la curación clínica se demora semanas, algo que también nosotros hemos reseñado con esta medicación, y nos sorprende de nuevo que sólo señalen reacciones locales poco importantes entre los efectos secundarios.

Está en marcha un estudio intentando estandarizar una concentración de un gel de cidofovir, entre 0,3, 1 y 3% para el tratamiento de verrugas genitales en pacientes VIH seropositivos (21) y también para los moluscos contagiosos.

Se trata pues de un medicamento con un prometedor potencial terapéutico aún por definir (22), del que se han iniciado ensayos también en inmunocompetentes, para corroborar el efecto tópico en condilomas acuminados (en nuestro paciente n.º 9, con una situación inmunológica privilegiada para una infección VIH, el resultado fue muy bueno) y neoplasia cervical intraepitelial, o para valorar la dosis única en el herpes genital recurrente (9). Su amplio espectro da pie a ensayarlo en situaciones tan dispares como el VVZ resistente (23), el herpes-virus humano 8 (9) o en soluciones oftálmicas para *herpes o adeno-viridae* (24).

Dentro de esta familia de fosfonatos de nucleósidos acíclicos, se ha avanzado todavía más en una nueva molécula, el cHPMPC que es un éster cíclico del cidofovir con menor nefrotoxicidad, lo que mejora su índice terapéutico y le convierte en candidato de futuros ensayos (25).

En resumen, el cidofovir tópico es una medicación potencialmente eficaz y cómoda en administración, si bien sus concentraciones, excipiente y pautas idóneas de aplicación están aún por definir. Nos ha sorprendido una alta capacidad irritante local con los criterios de uso de las publicaciones pioneras.

## AGRADECIMIENTOS

Al doctor José Miguel Ferrari Piquero, del Servicio de Farmacia de nuestro hospital, por su labor en documentación y preparación del cidofovir tópico.

**Abstract.**—Many of the viral diseases affecting HIV infected patients are very difficult to treat: cidofovir is an antiviral agent recently licensed as an intravenous treatment for cytomegalovirus retinitis in AIDS patients.

On the basis of previous reports regarding its marked activity and broad spectrum, we have evaluated 1% and 3% topical cidofovir for treatment of torpid viral diseases of late-stage HIV infected patients, including 6 cases of papillomavirus, 2 of molluscum contagiosum and 2 of herpes simplex virus infections. We also evaluated intralesional administration for another patient with giant condylomata.

Our results suggest a high antiviral potency and marked site reactions with short-courses administration.

*Zarco Olivo C, Llamas Martín R, Postigo Llorente C, Muñoz García MJ, Vanaclocha Sebastián F. Preliminary experience with cidofovir attending dermatologic HIV-infected patients. Actas Dermosifiliogr 1999;90:263-270.*

**Key words:** Cidofovir. Antiviral agents. Human immunodeficiency virus. Papillomavirus. Molluscum contagiosum. Herpes simplex.

## BIBLIOGRAFÍA

1. De Clercq E. In search of a selective antiviral chemotherapy. *Clin Microbiol Rev* 1997;10:674-93.
2. Naesens L, Balzarini J, De Clercq E. Therapeutic potential of PMEA as an antiviral drug. *Rev Med Virol* 1994;4: 147-59.
3. Neyts J, De Clercq E. Mechanism of action of acyclic nucleoside phosphonates against herpes virus replication. *Biochem Pharmacol* 1994;47:39-41.
4. Hitchcock MJM, Jaffe HS, Martin JC y cols. Cidofovir, a new agent with potent antiherpesvirus activity. *Antiviral Chem Chemother* 1996;7:115-27.
5. De Clercq E. Therapeutic potential of HPMPC as an antiviral drug. *Rev Med Virol* 1993;3:85-96.
6. Lalezari JP, Stagg R, Kuppermann B y cols. Intravenous cidofovir for peripheral CMV retinitis in patients with AIDS. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1997;126: 257-63.
7. Lalezari JP, Drew WL, Glutzer E y cols. (S)-1-[3-Hydroxy-2-(phosphonylmethoxy) propyl] cytosine (cidofovir): re-

- sults of a phase I/II study of a novel antiviral nucleotide analogue. *J Infect Dis* 1995;171:788-96.
8. Cundy KC, Lynch G, Lee WA. Bioavailability and metabolism of cidofovir following topical administration to rabbits. *Antiviral Res* 1997;35:113-22.
  9. Safrin S, Cherrington J, Jaffe HS. Clinical uses of cidofovir. *Rev Med Virol* 1997;7:145-56.
  10. Martínez CM, Luks-Golger DB. Cidofovir use in acyclovir-resistant herpes infection. *Ann Pharmacother* 1997;31:1519-21.
  11. Meadows KP, Tyring SK, Pavia AT y cols. Resolution of recalcitrant molluscum contagiosum virus lesions in HIV-patients treated with cidofovir. *Arch Dermatol* 1997;133:987-90.
  12. Zabawski EJ, Sands B, Goetz D y cols. Treatment of verruca vulgaris with topical cidofovir. *J Am Med Assoc* 1997;278:1236.
  13. Beutner KR, Ferenczy A. Therapeutic approaches to genital warts. *Am J Med* 1997;102:28-37.
  14. Castaño-Molina C, Cockerell CJ. Diagnosis and treatment of infectious diseases in HIV-infected hosts. *Dermatol Clinics* 1997;15:267-83.
  15. Itin PH, Gilli L. Molluscum contagiosum mimicking sebaceous nevus of Jadassohn, ecthyma and giant condylomata acuminata in HIV-infected patients. *Dermatology* 1994;189:396-98.
  16. Van Cutsem E, Snoeck R, Van Ranst M y cols. Successful treatment of a squamous papilloma of the hypopharynx-esophagus by local injections of (S)-1-(3-hydroxy-2-phosphonylmethoxypropyl) cytosine. *J Med Virol* 1995;45:230-5.
  17. Snoeck R, Van Ranst M, Andrei G y cols. Treatment of anogenital papillomavirus infections with an acyclic nucleoside phosphonate analogue. *N Engl J Med* 1995;333:943-4.
  18. Snoeck R, Andrei G, Gerald M y cols. Successful treatment of progressive mucocutaneous infection due to acyclovir and foscarnet resistant herpes simplex virus with (S)-1-(3-hydroxy-2-phosphonyl-methoxypropyl) cytosine (HPMPC). *Clin Infect Dis* 1994;18:570-8.
  19. Smith KJ, Skelton HG, Frissman DM y cols. Verrucous lesions secondary to DNA viruses in patients infected with HIV in association with increased factor XIIIa-positive dermal dendritic cells. *J Am Acad Dermatol* 1992;27:943-50.
  20. Lalezari J, Schaker T, Feinbert J y cols. A randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of cidofovir gel for the treatment of acyclovir-unresponsive mucocutaneous HSV infections in patients with AIDS. *J Infect Dis* 1997;176:892-8.
  21. Tyring S, Douglas J, Schaker T y cols. A phase I/II study of cidofovir topical gel for refractory condyloma acuminatum in patients with HIV infection 4<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Washington DC, 1997, Abstract, 334.
  22. Zarco C, Iglesias L. Presente y perspectivas clínicas de los antivirales en Dermatología. *Arch Dermatol* (ed. española), 1997;8:315-21.
  23. Snoeck R, Gerard M, Sadzot-Delvaux C y cols. Meningo-radicle neuritis due to acyclovir-resistant VZV in an acquired immune deficiency syndrome patient. *J Med Virol* 1994;42:338-47.
  24. Gordon YJ, Naesens L, De Clercq E y cols. Treatment of adenoviral conjunctivitis with topical cidofovir. *Cornea* 1996;15:546.
  25. Bischofberger N, Hitchcock MJM, Chen MS y cols. 1-[(S)-2-Hydroxy-2-oxo-1,4,2-dioxaphosphorinan-5-yl] methyl] cytosine, an intracellular prodrug for (S)-1-(3-hydroxy-2-phosphonylmethoxypropyl) cytosine with improved therapeutic index *in vivo*. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:2387-91.