

Discusión

La técnica más utilizada para estudiar la sensibilidad *in vitro* de los HHV-5 a los antivíricos es la de PRA, aunque diferentes autores han introducido modificaciones respecto a la línea celular, el inóculo vírico, el medio de cultivo, el tiempo de incubación, el método de lectura y las concentraciones de antivírico utilizadas.

Ganciclovir

Los diversos estudios de sensibilidad al GCV con cepas de referencia presentan valores de DI_{50} que oscilan entre 0,3 y 13,3 nM (Tablas 35 y 36). Los estudios con cepas aisladas de muestras clínicas también muestran resultados muy variados (Tablas 37 y 38).

En nuestro trabajo mediante la técnica de PRA y con la línea celular MRC-5 se obtienen valores de DI_{50} del GCV entre 2,14 y 13,49 nM (media 5,66 nM). Estos resultados son similares a los de otros estudios que también utilizan líneas celulares embrionarias (Tablas 37 y 38) [314,315,319,326].

Se han definido diferentes criterios de resistencia *in vitro* de una cepa de HHV-5 al GCV que se recogen en la tabla 39. Estos valores de DI_{50} propuestos por algunos autores para definir la resistencia al GCV están muy cercanos a los valores de DI_{50} que presentan algunas de las cepas de referencia consideradas sensibles y que se muestran en las tablas 35 y 36. En un intento de unificar criterios y alcanzar un consenso en la definición de la resistencia *in vitro* a los antivíricos de las cepas de HHV-5 se realizó un estudio simultáneo en 13 laboratorios de un grupo de cepas bien caracterizadas mediante la técnica de PRA. Las cepas eran tanto de procedencia clínica como de referencia. Como resultado de este trabajo se acordó considerar que las cepas para las que los valores de DI_{50} de GCV eran superiores a 12 nM eran resistentes mientras que las cepas en las que los valores de DI_{50} eran entre 6 y 12 nM exhibían un fenotipo de resistencia intermedia con susceptibilidad disminuida al GCV [180,332].

Aplicando estas conclusiones a nuestro estudio se observa que para el 63% de cepas de HHV-5 la DI_{50} del GCV fue inferior a 6 nM y para el 35% entre 6 y 12 nM .

Todas las cepas estudiadas, excepto una (DI_{50} de 2,40 nM), fueron aisladas de pacientes que no habían recibido tratamiento previo. Tan sólo se encontraron valores elevados de DI_{50} del GCV de 13,04 nM y 13,49 nM para dos cepas. El estudio molecular del DNA de éstas no mostró ninguna mutación en el gen UL97. Los pacientes no recibieron tratamiento y evolucionaron favorablemente.

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, en los estudios de sensibilidad al FOS también existen diferencias tal como se observa en la tabla 40. Los valores obtenidos con líneas celulares no embrionarias son sensiblemente superiores a los obtenidos con líneas celulares embrionarias. Asimismo, en las cepas aisladas de diferentes muestras clínicas también se observa una gran variación entre los valores de DI_{50} obtenidos por los diferentes autores (Tabla 41).

En el presente estudio, las DI_{50} del FOS han oscilado entre 46,65 y 460,22 nM (media de 136,11 nM) valores que han sido similares a los obtenidos por otros autores que también han trabajado con líneas celulares embrionarias [217,315,320].

Según los diferentes autores se consideran resistentes *in vitro* aquellas cepas de HHV-5 para las que la DI_{50} de FOS es superior a 300 nM [174,175, 181,327] o a 400 nM [180,183,186,206,207,214,239,329,330,332]. Aplicando estas cifras a nuestro estudio se observa que para el 98% de las cepas la DI_{50} del FOS fue inferior a 400 nM . Tan sólo para dos cepas la DI_{50} fue superior a 400 nM . Una de las cepas fue aislada de un paciente diagnosticado de retinitis por HHV-5 que se trató con FOS durante tres semanas y cuyas lesiones respondieron favorablemente al tratamiento. Así pues aunque la cepa aislada requería *in vitro* una DI_{50} de FOS de 433,48 nM , concentración

Tabla 35 - Valores de sensibilidad *in vitro* al ganciclovir de diferentes cepas de referencia de herpesvirus humano tipo 5 obtenidos con distintas líneas celulares.

Cepa	DI ₅₀ ^a	Línea celular ^b	Inóculo	Ref. ^c
AD169	1	HFF	Pocillos 16 mm 50-100 pfu	270
AD169	4	HFF	-	311
AD169	0,43	HFF	Pocillos 16 mm 100 pfu	312
AD169	1-1,5	HFF	Pocillos 16 mm 50-100 pfu	172
AD169	10	Fibroblastos	Pocillos 16 mm 30-40 pfu	313
AD169	5,3	MRC-5	Pocillos 16 mm 300 pfu	314
AD169	11,8	MRC-5	Pocillos 16 mm 50-150 pfu	315
AD169	4,9	MRC-5	Pocillos 22,6 mm 50-100 pfu	217
AD169	1,5-6,3	MRC-5	-	316
Towne	0,3-2,3			
AD169	1,7	MRC-5	Pocillos 22,6 mm	168
Wade	0,8		50-100 pfu	
AD169	3,13	MRC-5	Placas 60 mm	317
Towne	1,96		100 pfu	
Davis	3,13			
AD169	7	MRC-5	Pocillos 35 mm 100-200 pfu	318
AD169	7±3	MRC-5	Pocillos 35 mm	167
Davis	7±1		100-200 pfu	

^a Concentración de antivírico que reduce el número de placas al 50% con respecto al control sin antivírico, expresado en concentración micromolar (nM). ^b HFF son fibroblastos no embrionarios de prepucio humano. MRC-5 son fibroblastos de pulmón embrionario humano. ^c Ref.: Referencia bibliográfica.

Tabla 36 - Valores de sensibilidad *in vitro* al ganciclovir de diferentes cepas de referencia de herpesvirus humano tipo 5 obtenidos con distintas líneas celulares.

Cepa	DI ₅₀ ^a	Línea celular ^b	Inóculo	Ref. ^c
AD169	7±2	HET		167
Davis	5±2			
AD169	1-2	HEL	Pocillos 35 mm 50-75 pfu	319
AD169	3,92-7,84	HEL	Pocillos 6,4 mm	320
Davis	5,69-13,3		100 pfu	
AD169	3,5 ±0,7	HEL	Pocillos 6,4 mm 10 pfu	321
Towne	1	WI-38	Pocillos 3,5 mm	322
Major	4,8		90-100 pfu	
Major	4,8	WI-38	Pocillos 35 mm	323
Towne	1,5		200 pfu	

^a Concentración de antivírico que reduce el número de placas al 50% con respecto al control sin antivírico, expresado en concentración micromolar (μM). ^b HET: son fibroblastos embrionarios de amígdala humana. MRC-5, HEL y WI-38 son fibroblastos de pulmón embrionario humano. ^c Ref.: Referencia bibliográfica.

Tabla 37 - Comparación de los valores de sensibilidad al ganciclovir (GCV) de cepas de herpesvirus humano tipo 5 obtenidos con la técnica de reducción del número de placas en función de la línea celular, inóculo vírico y otras variaciones metodológicas.

DI ₅₀ ^a	Células ^b	Inóculo	Medio	Días ^c	Lectura	n° cepas	Ref. ^d
1,94 (< 1 - > 5)	MRHF	Pocillos 16 mm	MEM con	7-10 d	Metil alcohol	130 ^e	214
		50-100 pfu	Inmunoglobulina 0,5%		Wright-Giemsa		
(< 1 - > 50)	MRHF	Pocillos 16 mm	MEM con	7-10 d	Metil alcohol	89 ^f	214
		50-100 pfu	Inmunoglobulina 0,5%		Wright-Giemsa		
2,9 (< 1,56-7)	Fibroblastos	Pocillos 16 mm	-	-	-	10	324
(1,5-50) ^g	Fibroblastos	Pocillos 16 mm	-	-	-	12	324
3,1 (1,2-11,3)	HFF	Pocillos 16 mm	MEM con agarosa	10 d	Formalina	10 ^e	325
		50 pfu			Azul de metileno		
2,3 (1,6-3,1)	HFF	Pocillos 16 mm	MEM con agarosa	10 d	Formalina	5 ^h	325
		50 pfu			Azul de metileno		
6,3 (2,9-10,8)	MRC-5	Pocillos 16 mm	BME	-	-	10	314
		300 pfu					

^a Concentración de antivirico que reduce el número de placas al 50% respecto al control sin antivirico, expresada en concentración micromolar (nM). ^b MRHF y HFF son fibroblastos no embrionarios de prepucio humano. MRC-5 son fibroblastos de pulmón embrionario humano. ^c Días de incubación. ^d Ref.: Referencia bibliográfica. ^e Cepas aisladas de pacientes que no habían recibido tratamiento previo con GCV. ^f Cepas aisladas de pacientes en tratamiento con GCV durante más de 15 meses. ^g Cuatro de las cepas estudiadas que se habían aislado tras tratamiento prolongado con GCV presentaron valores de DI₅₀ del GCV de 23, 25, 46 y 50 nM. ^h Cepas aisladas de pacientes en tratamiento con GCV durante aproximadamente dos semanas.

Tabla 38 - Comparación de los valores de sensibilidad al ganciclovir de cepas de herpesvirus humano tipo 5 obtenidos con la técnica de reducción del número de placas en función de la línea celular, inóculo vírico y otras variaciones metodológicas.

DI ₅₀ ^a	Células ^b	Inóculo	Medio	Días ^c	Lectura	n° cepas	Ref. ^d
8,0 (6,3-9,9)	MRC-5	Pocillos 16 mm 50-150 pfu	MEM	10 d	Formaldehído 10% Cristal violeta 0,02%	3	315
5,9 (1,5-11)	HEL	Pocillos 35 mm 50-75 pfu	MEM agarosa 0,5%	14 d	Metanol absoluto Azul de metileno	9	319
3,3 (< 1-10)	HEL	Pocillos 22,6 mm Diluciones 1/10	MEM agarosa 0,3%	10 d	Formalina Giemsa May-Grunwald	24	319
3,0 (< 1-< 6)	HEL	Pocillos 22,6 mm Diluciones 1/10	MEM	10 d	Anticuerpos con Inmunoperoxidasa	21	319
(2,3-10,5)	HEL	- 30-200 pfu	BME	7-10 d	Formalina 10% Cristal violeta 0,03%	53	326

^a Concentración de antivírico que reduce el número de placas al 50% respecto al control sin antivírico, expresada en concentración micromolar (mM). ^b MRC-5 y HEL son fibroblatos de pulmón embrionario humano. ^c Días de incubación. ^d Ref.: Referencia bibliográfica.

Tabla 39 – Criterios de resistencia y/o sensibilidad a ganciclovir *in vitro* del herpesvirus humano tipo 5 según diferentes autores.

Resistentes DI ₅₀ ^a	Sensibles DI ₅₀ ^a	Intermedias DI ₅₀ ^a	n° cepas	Año	Ref ^b
≥ 12 mM	< 6 mM	≥ 6mM < 12 mM	51	1991	211
-	£ 5 mM	Entre 6mM y 10 mM	219	1993	214
>12 mM	-	≥ 6mM £ 12 mM	7	1993	238
> 6 mM	-	-	30	1995	172
≥ 12 mM	£ 6mM	-	13	1995	186
> 6 mM	-	-	19	1995	327
DI ₅₀ 5 veces superior DI ₅₀ AD169	-	-	8	1996	328
≥ 9 mM	-	-	7	1996	174
> 5,5 mM	-	-	56	1996	329
≥ 8 mM	-	-	28	1997	175
≥ 12 mM	< 6 mM	≥ 6mM < 12 mM	47	1997	330
> 6 mM	-	-	23	1997	183
> 6 mM	-	-	3	1997	206
≥ 8 mM	-	-	6	1998	181
Valores de DI ₅₀ 3 veces superiores a los de la cepa aislada pretratamiento o DI ₅₀ ≥ 9 mM	-	-	19	1998	331
DI ₅₀ 6 veces superior a DI ₅₀ (2,9 ± 2,1 mM)	-	-	3	1998	239
DI ₅₀ 8 veces superior a DI ₅₀ (2,9 ± 2,1 mM)	-	-	4	1998	273
> 6 mM	-	-	20	1998	184
> 6 mM	-	-	6	1998	176
> 6 mM	-	-	8	1998	207
> 12 mM	-	> 6mM < 12 mM	-	1999	180

^a DI₅₀: concentración de antivirico que reduce el n° de placas al 50% con respecto al control sin antivirico. ^b Ref.: Referencia bibliográfica.

Tabla 40 - Valores de sensibilidad *in vitro* al foscarnet obtenidos con cepas de referencia de herpesvirus humano tipo 5 en función de la línea celular utilizada.

Cepa	DI ₅₀ ^a	Línea celular ^b	Inóculo	Ref. ^c
AD169	210	HFF	-	311
AD169	250	Fibroblastos	Pocillos 16 mm 30-40 pfu	313
AD169	102,6	MRC-5	Pocillos 16 mm 50-150 pfu	315
AD169	31	MRC-5	Pocillos 22,6 mm 50-100 pfu	217
AD169	66,6-93,3	HEL	Pocillos 6,4 mm	320
Davis	58,3-119,9		100 pfu	
AD169	48,9 ±3,9	HEL	Pocillos 6,4 mm 10 pfu	321

^a Concentración de antivírico que reduce el número de placas al 50% respecto al control sin antivírico, expresada en concentración micromolar (nM). ^b HFF son fibroblastos no embrionarios de prepucio humano. MRC-5 y HEL son fibroblastos de pulmón embrionario humano. ^c Ref.: Referencia bibliográfica.

Tabla 41 - Comparación de los valores de sensibilidad al foscarnet (FOS) de cepas de herpesvirus humano tipo 5 obtenidos con la técnica de reducción del número de placas en función de la línea celular, inóculo vírico y otras variaciones metodológicas.

DI ₅₀ ^a	Células ^b	Inóculo	Medio	Días ^c	Lectura	nº cepas	Ref. ^d
201 (< 50- > 400)	MRHF	Pocillos 16 mm	MEM con	7-10 d	Metil alcohol	58 ^e	214
		50-100 pfu	Inmunoglobulina 0,5%		Wright-Giemsa		
69,9 (< 26-111)	Fibroblastos	Pocillos 16 mm	-	-	-	35	324
		-					
(25-740) ^f	Fibroblastos	Pocillos 16 mm	-	-	-	9	324
		-					
163,8 (108,5-143,2)	MRC-5	Pocillos 16 mm	MEM	10 d	Formaldehído 10%	3	315
		50-100 pfu			Cristal violeta 0,02%		
120,8 (24-200)	MRC-5	Pocillos 22,6 mm	MEM con agarosa 0,4%	6-12 d	-	8	217
		50-100 pfu					
145,5 (46,6-246,6)	HEL	Pocillos 6,4 mm	MEM	7 d	-	6	320
		100 pfu					

^a Concentración de antivírico que reduce el número de placas al 50% respecto al control sin antivírico, expresada en concentración micromolar (mM). ^b MRHF son fibroblastos no embrionarios de prepucio humano. MRC-5 y HEL son fibroblastos de pulmón embrionario humano. ^c Días de incubación. ^d Ref.: Referencia bibliográfica. ^e Cepas aisladas de pacientes que no habían recibido tratamiento previo con FOS. ^f Dos de las cepas que se aislaron tras tratamiento prolongado con FOS presentaron valores de DI₅₀ del FOS de 498 y 740 mM.

considerada resistente [180,183,186,206,207,214,239,329,330,332], clínicamente no se observó fallo terapéutico.

El desarrollo y aplicación del estudio de la sensibilidad *in vitro* a los antivíricos de los HHV-5 aislados se ve desfavorecido por la falta de estandarización de las técnicas, el tiempo necesario para su realización y por la falta de unanimidad en el establecimiento de los valores indicativos de resistencia tanto para el GCV como para el FOS.

Por otra parte, el hecho de que la resolución de la enfermedad por el HHV-5 esté directamente relacionada con el estado inmunitario del paciente y no dependa solamente del tratamiento antivírico añade elementos que dificultan la valoración de la verdadera eficacia del mismo. En nuestro estudio los dos pacientes con cepas de HHV-5 para las que la DI_{50} del GCV era superior a 12 nM (resistente *in vitro*) evolucionaron a la curación, sin tratamiento antivírico. El paciente al que se le aisló una cepa de HHV-5 que requería *in vitro* una DI_{50} del FOS superior a 400 nM (resistente *in vitro*) respondió favorablemente al tratamiento con FOS.

Debido a que el tiempo necesario para la realización de estas técnicas desde la inoculación de la muestra hasta la obtención del resultado de sensibilidad es prolongado (seis a ocho semanas) y dado que, los datos obtenidos en el estudio de la sensibilidad de cepas independientes no siempre se corresponden con la evolución clínica observada, es recomendable que el estudio de la sensibilidad *in vitro* a los antivíricos se efectúe, cuando se prevea un tratamiento prolongado, en las cepas que se aíslen secuencialmente en estos pacientes. El objetivo de un enfoque de este tipo es la detección de la aparición de cepas de HHV-5 para las que la DI_{50} del antivírico utilizado sea claramente superior a la obtenida con la cepa original. En este sentido, algunos autores ya han señalado que las variaciones en los valores relativos de DI_{50} de un antivírico respecto a las cepas aisladas sucesivamente de un mismo paciente pueden ser más importantes que un valor absoluto de DI_{50} del antivírico frente a una única cepa [333].

3. – Herpesvirus humano tipo 3

Resultados

Los valores de DI_{50} del ACV para las nueve cepas de HHV-3 estudiadas se han situado entre 3,30 y 7,08 μM (media 4,77 y mediana 5 μM). Ninguna de las cepas presentaba valores de sensibilidad al ACV elevados (Tabla 42).

Los valores de DI_{50} del FOS se han situado entre 59,01 y 178,62 μM (media 118,19 y mediana 101,60 μM). Todas las cepas fueron sensibles al FOS (Tabla 42).

Las cepas de HHV-3 se habían aislado de nueve pacientes (siete sin patología de base, un receptor de trasplante de médula ósea y un paciente seropositivo para el virus de la inmunodeficiencia humana). No tenemos constancia de que ninguno de los pacientes hubiera recibido tratamiento previo con alguno de los antiviricos estudiados.

Tabla 42 - Valores de sensibilidad *in vitro* al aciclovir (ACV) y al foscarnet (FOS) de nueve cepas de herpesvirus humano tipo 3 obtenidos mediante la técnica de reducción del número de placas.

Cepa	ACV DI_{50} ^a	FOS DI_{50}
1	3,30	59,01
2	3,41	88,49
3	3,18	96,36
4	5	101,60
5	3,97	178,62
6	5,27	165,55
7	6,22	131,50
8	7,08	97,70
9	5,46	144,86

^a Concentración de antivirico que reduce en un 50% el número de placas provocadas por el virus respecto al control sin antivirico, expresada en concentración micromolar (mM).

Discusión

Las técnicas más utilizadas para el estudio de la sensibilidad *in vitro* de los HHV-3 a los antivíricos son la de PRA, aunque con variaciones respecto a la línea celular, el inóculo vírico, el medio, el tiempo de incubación, el método de lectura y las concentraciones de antivírico utilizadas 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].

Los estudios de sensibilidad a los antivíricos de las cepas de HHV-3 se han realizado por la técnica de PRA utilizando virus libre o bien asociado a las células. Según algunos autores los resultados obtenidos en ambos casos son similares [304], mientras que otros comprueban que, utilizando virus asociados a las células, se precisan concentraciones de ACV de siete a diecisiete veces superiores que los libres para inhibir la formación de placas en un 50% de los cultivos inoculados con respecto al control sin antivírico [334].

Los resultados obtenidos en nuestro estudio de la sensibilidad al ACV y al FOS del HHV-3 trabajando con el virus asociado a las células son comparables a los del resto de autores [119,152,154-155,228-229,288,304,335-338].

Aciclovir

En los estudios de sensibilidad al ACV con cepas de referencia se obtienen valores de DI_{50} que oscilan para la cepa Oka entre 0,58 y 7 nM, para la cepa Ellen entre 1,9 y 3,8 nM (Tabla 43).

Tabla 43 - Valores de sensibilidad in vitro al aciclovir (ACV) y al foscarnet (FOS) de diferentes cepas de referencia de herpesvirus humano tipo 3 obtenidos con las técnicas de reducción del número de placas (PRA) y de hibridación del DNA.

Cepa	Técnica	ACV DI ₅₀ ^a	FOS DI ₅₀	Ref. ^b
Oka	PRA	0,58	49,98	155
Oka	PRA	7±1,2	-	229
Oka	PRA	0,92±0,60	67,0±12,7	338
Oka	Hibridación DNA	3,3	117	228
Ellen	Hibridación DNA	3,22 (1,9-5,6)	153,8 (101-229)	119
Ellen	Hibridación DNA	2,0	57,6	152
Oka	Hibridación DNA	6,5	108	154
Ellen		3,8	146	

^a Concentración de antivírico que reduce en un 50% el número de placas provocadas por el virus respecto al control sin antivírico, expresada en concentración micromolar (nM). ^b Ref.: Referencia bibliográfica.

En nuestro trabajo mediante la técnica de PRA y con la línea celular MRC-5 los valores obtenidos son similares a los de otros estudios que se han realizado tanto con la técnica de PRA como con la de hibridación del DNA (Tabla 44). No existe un criterio definido respecto al valor de DI₅₀ que define la resistencia *in vitro* del HHV-3 al ACV, tan sólo Boivin y cols., se atreven a establecer un valor umbral (≥ 10 nM) [152].

Aplicando este valor a nuestro estudio se observa que todas las cepas estudiadas presentaban valores de DI₅₀ del ACV inferiores a 10 nM. Todas las cepas estudiadas fueron aisladas de pacientes que no habían recibido tratamiento previo.

Foscarnet

En los estudios de sensibilidad al FOS con cepas de referencia se obtienen valores de DI₅₀ que oscilan para la cepa Oka entre 49,98 y 117 nM, para la cepa Ellen entre 57,6 y 229 nM (Tabla 43).

Tabla 44 – Valores de sensibilidad al aciclovir (ACV) y al foscarnet (FOS) de cepas de herpesvirus humano tipo 3 obtenidos con la técnica de reducción del número de placas (PRA) y la técnica de hibridación del DNA.

ACV DI ₅₀ ^a	FOS DI ₅₀	Células ^b	Técnica	n° cepas	Ref. ^c
0,75 ^d	56,65 (46,65-66,64) ^e	HEL	PRA	1	155
1,98 (0,67-7,06)	-	HEL-F	PRA	10	336
1,46±0,36	-	HEL	PRA	1	337
0,93±0,31	84,7±8,4	HEL	PRA	13	338
3,65 (2,06-6,28)	-	WI-38	PRA	5	288
-	123,25 (106-152)	MRC-5	Hibridación DNA	4	228
	115,15 (83-176)	MRC-5	Hibridación DNA	13	154
3,75±1,30 (1,5-5,0)	-	350Q	PRA	4	304
-	112,6 (84-176)	-	Hibridación DNA	5	119
2,1 (0,7-3,8)	60,55 (51,0-80,7)	-	Hibridación DNA	6	152
-	48,67 (25,0-97,8) ^f	-	Hibridación DNA	11	

^a Concentración de antivírico que reduce en un 50% el número de placas provocadas por el virus respecto al control sin antivírico, expresado en concentración micromolar (mM). ^b HEL, WI-38 y MRC-5 son fibroblatos de pulmón embrionario humano. 350Q son fibroblastos no embrionarios de prepucio humano. ^c Ref.: Referencia bibliográfica. ^d Dos cepas subsiguientes del mismo paciente eran resistentes al ACV (44,40 y 24,42 mM). ^e Los valores corresponden a tres cepas de HHV-3.

^f Las 11 cepas eran resistentes al ACV.

En nuestro trabajo mediante la técnica de PRA y con la línea celular MRC-5 hemos obtenido valores similares a los de otros estudios que se han realizado tanto con la técnica de PRA como con la de hibridación del DNA (Tabla 44). Tampoco en el caso del FOS existe un criterio definido respecto al valor de DI_{50} que define la resistencia al FOS. Algunos autores consideran resistentes valores de DI_{50} superiores a 300 nM [120] y otros superior a 500 nM [152].

Tomando como referencia estos valores, en nuestro estudio las DI_{50} del FOS eran en todos los casos inferiores a 300 nM por lo que todas las cepas eran sensibles.

La mayoría de las cepas de HHV-3 resistentes al ACV o al FOS descritas hasta la fecha procedían de pacientes inmunodeprimidos que estaban en tratamiento o que habían recibido tratamiento prolongado con el antivírico [119,152-155,208,276,339].