

# UVEITIS POR RECUPERACIÓN INMUNE EN PACIENTES CON EL SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA

Dr. Fernando Arévalo\*  
Dr. Arístides J. Mendoza\*\*  
Dr. Carlos Fernández\*\*

---

## Resumen

---

**Objetivo:** determinar las características de la uveitis por recuperación inmune (URI) en pacientes con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y retinitis por citomegalovirus (CMV) inactiva que respondieron a la terapia anti-retroviral de alta actividad (HAART).

**Pacientes y métodos:** diez (31,2%) de 32 pacientes que respondieron a la terapia HAART desarrollando URI (catorce ojos) participaron en este estudio retrospectivo. Los pacientes fueron seguidos por un promedio de 14,2 meses luego del aumento en la cuenta linfocítica CD4+. La URI fue definida como vitreitis sintomática (disminución de la visión y/o miodesopsias) de 1+ o de mayor severidad asociada a la retinitis inactiva por CMV. La formación de edema macular o de membrana epirretiniana fue determinada por el examen clínico y angiografía fluoresceínica. Cuatro ojos fueron tratados con inyecciones de corticoesteroides subtenonianas.

\* Director del Servicio de Retina y Vítreo, Clínica Oftalmológica Centro Caracas, Caracas, Venezuela.

\*\* Fellow de Retina y Vítreo de la Clínica Oftalmológica Centro Caracas, Caracas, Venezuela.

Los autores no tienen ningún interés comercial o financiero en los productos o técnicas descritas en este artículo. Soportado en parte por la Fundación Arévalo-Coutinho para la Investigación en Oftalmología, Caracas, Venezuela.

Correspondencia: Dr. J. Fernando Arévalo, Clínica Oftalmológica Centro Caracas, Centro Caracas PH-1, Av. Panteón, San Bernardino, Caracas 1010, Venezuela (Tel.: 0212-576-8687, Fax: 0212-576-8815, e-mail: arevall@telcel.net.ve).

**Resultados:** los resultados clínicos de catorce ojos (diez pacientes) con URI son presentados. El espectro clínico de la inflamación incluyó vitritis, edema macular, membranas epirretinianas, uveitis anterior, agujero macular, desprendimiento de retina con retinopatía vítreo-proliferativa (PVR) y catarata. Los ojos con URI tenían un área de superficie de CMV con una media de 32,8%. El tratamiento dió lugar a la mejoría de la visión (en el 75% de los ojos) sin reactivación de la retinitis.

**Conclusiones:** la URI sintomática se desarrolló en un número significativo de pacientes con retinitis por CMV que respondieron a la HAART de manera positiva. Los ojos con URI responden favorablemente a la terapia antiinflamatoria sin reactivación de la retinitis.

---

---

## Abstract

---

**Objective:** to determine the characteristics of immune recovery uveitis (IRU) in acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) patients with inactive cytomegalovirus (CMV) retinitis who responded to highly active antiretroviral therapy (HAART).

**Patients and Methods:** ten (31.2%) of 32 HAART responders that developed IRU (14 eyes) participated in this retrospective study. Patients were followed for a median of 14.2 months following increase in CD4 count. The occurrence of IRU was defined as symptomatic (vision decrease and/or floaters) vitritis of 1+ or greater severity associated with inactive CMV retinitis. Macular edema or epiretinal membrane formation was determined by clinical examination and fluorescein angiography. Four eyes were treated with sub-Tenon corticosteroid injections.

**Results:** the clinical findings of 14 eyes (10 patients) with IRU are presented. The clinical spectrum of inflammation included vitritis, macular edema, epiretinal membranes, anterior uveitis, macular hole, retinal detachment with proliferative vitreo-retinopathy, and cataract. Eyes with IRU had a CMV surface area with a mean of 32.8%. Treatment resulted in vision improvement (in 75% of eyes) without reactivation of retinitis.

**Conclusions:** symptomatic IRU develops in a significant number of patients with CMV retinitis following successful HAART. Eyes with IRU respond favorably to anti-inflammatory therapy without reactivation of retinitis.

---

---

## Introducción

---

En años recientes, han ocurrido avances dramáticos en el manejo de los pacientes infectados con el virus de inmunodeficiencia humana (HIV). La introducción de la terapia anti-retroviral de alta actividad (HAART), incluyendo los inhibidores de proteasas específicas para el HIV, en el tratamiento del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) ha dado lugar a una mejoría significativa en el estado inmune de muchos pacientes de acuerdo a lo indicado por los niveles crecientes de linfocitos T CD4+ y los niveles disminuidos de ARN mensajero del HIV en plasma<sup>1,2</sup>. Todos los inhibidores de las proteasas actualmente disponibles inhiben de manera competitiva el punto de unión de las lipoproteínas virales mediado por las proteasas, previniendo la maduración de los viriones infecciosos. El resultado es inhibición de la réplica del HIV.

La retinitis por citomegalovirus (CMV) en pacientes con SIDA se asocia a inmunodeficiencia profunda y a una cuenta de linfocitos T CD4+ por debajo de 100 células/ $\mu$ L (generalmente < 50 células/ $\mu$ L)<sup>3-5</sup>. Antes de la era de la terapia HAART, el CMV se caracterizaba típicamente por retinitis necrotizante con poca o ninguna respuesta inflamatoria intraocular aún en presencia de una afectación retiniana extensa. Se ha postulado que la inmunodeficiencia profunda en pacientes con SIDA tiene un efecto protector contra el edema macular cistoide (EMC) y contra otras complicaciones inducidas por inflamaciones que amenazan la visión causadas por la retinitis necrotizante, como papilitis y la formación de membranas epirretinianas<sup>6</sup>.

En 1996, por primera vez desde el principio de la pandemia del SIDA, una reducción en la mortalidad relacionada con el SIDA y en las infecciones oportunistas se observó en los Estados Unidos. La terapia anti-retroviral de alta actividad<sup>7</sup> ha dado lugar a una disminución de la incidencia de retinitis por CMV. Además, algunos pacientes responden a la terapia

HAART con un aumento en la cantidad de linfocitos T CD4+ presentando una recuperación inmune parcial y recuperando la capacidad de suprimir el CMV sin terapia específica anti-CMV<sup>8-10</sup>.

La mejoría en la función inmune en los pacientes con SIDA que reciben HAART puede alterar la manera como el ojo responde al CMV. Recientemente, Karavellas y colaboradores<sup>11</sup> reportaron cinco pacientes en tratamiento con los inhibidores de las proteasas que tenían niveles elevados de linfocitos T CD4+ y retinitis inactiva por CMV. Todos demostraron moderada vitritis y papilitis, algunos con EMC. Ellos atribuyeron estas complicaciones a la inflamación inducida por el incremento de la inmunocompetencia de estos pacientes. Llamaron a este nuevo síndrome "vitritis por recuperación inmune". Varios estudios se han publicado desde entonces y el término uveitis por recuperación inmune (URI) se ha utilizado extensamente para describir varias manifestaciones oculares inflamatorias en pacientes con SIDA con retinitis inactiva por CMV<sup>12-21</sup>. La uveitis por recuperación inmune es un desorden inflamatorio intraocular crónico que se manifiesta sintomáticamente con disminución indolora de la visión y miodesopsias. El espectro clínico de la URI incluye vitritis, papilitis, EMC, membrana epirretiniana (MER), hemorragia vítrea, neovascularización retiniana, síndrome de tracción vítreomacular (TVM) y retinopatía vítreo-proliferativa (PVR).

El propósito de este trabajo es determinar las características de la URI en pacientes con SIDA y retinitis inactiva por CMV que respondieron a la terapia HAART en nuestra institución.

---

## Pacientes y métodos

---

Revisamos las historias médicas de todos los pacientes con SIDA y retinitis inactiva por CMV, que respondieron a la terapia HAART desde mayo de 1998 hasta mayo de 2000 en la Clínica Oftalmológica Centro Caracas, para

determinar las características de la URI. Todos los pacientes recibieron HAART, incluyendo uno o dos inhibidores de la transcriptasa reversa (lamivudine, stavudine, zidovudine) y uno o dos inhibidores de las proteasas (indinavir, ritonavir, nelfinavir, saquinavir). Todos los medicamentos de los pacientes fueron revisados para excluir a los pacientes que habían recibido cidofovir<sup>22</sup> o rifabutin<sup>23</sup>. Diez (31,2%) de los 32 pacientes que respondieron a la terapia HAART y desarrollaron URI (catorce ojos) participaron en este estudio retrospectivo.

Un examen oftalmológico completo fue realizado en todos los pacientes en cada visita, incluyendo oftalmoscopia indirecta bilateral con pupila dilatada. El diagnóstico de retinitis por CMV y la evaluación de la actividad fueron basados en la típica apariencia oftalmoscópica<sup>3,4,24,25</sup> y la evidencia de progresión de los límites de la retinitis en exámenes subsecuentes. Ésto fue registrado con dibujos retinianos y confirmado con fotografías del fondo de 30° en cada visita. La actividad vítrea fue evaluada según el sistema de cruces (1-4) propuesto por Nussenblatt y colaboradores<sup>26</sup>. Las células y el flare en la cámara anterior fueron calificados usando el sistema de Hogan de 0 a 4+<sup>27</sup>. Además, los niveles de los linfocitos T CD4+ y del ARN viral mensajero del HIV en plasma fueron controlados cada tres meses para vigilar la terapia anti-retroviral.

Los pacientes fueron seguidos en un promedio de 14,2 meses (rango: 1-36 meses) luego del aumento significativo en la cuenta CD4+. Un incremento significativo en la cuenta de linfocitos T CD4+ fue definido como aumento de 50 células/ $\mu$ L a niveles sobre 100 células/ $\mu$ L. Los pacientes con un aumento significativo en la cantidad de CD4+ fueron considerados como que "respondieron" a la terapia HAART. La ocurrencia de URI sintomática (disminución de la visión y/o miodesopsia) fue definida por la presencia de vitritis de 1+ ó de mayor severidad y/o de otros signos de inflamación intraocular asociados a la retinitis inactiva por CMV. El

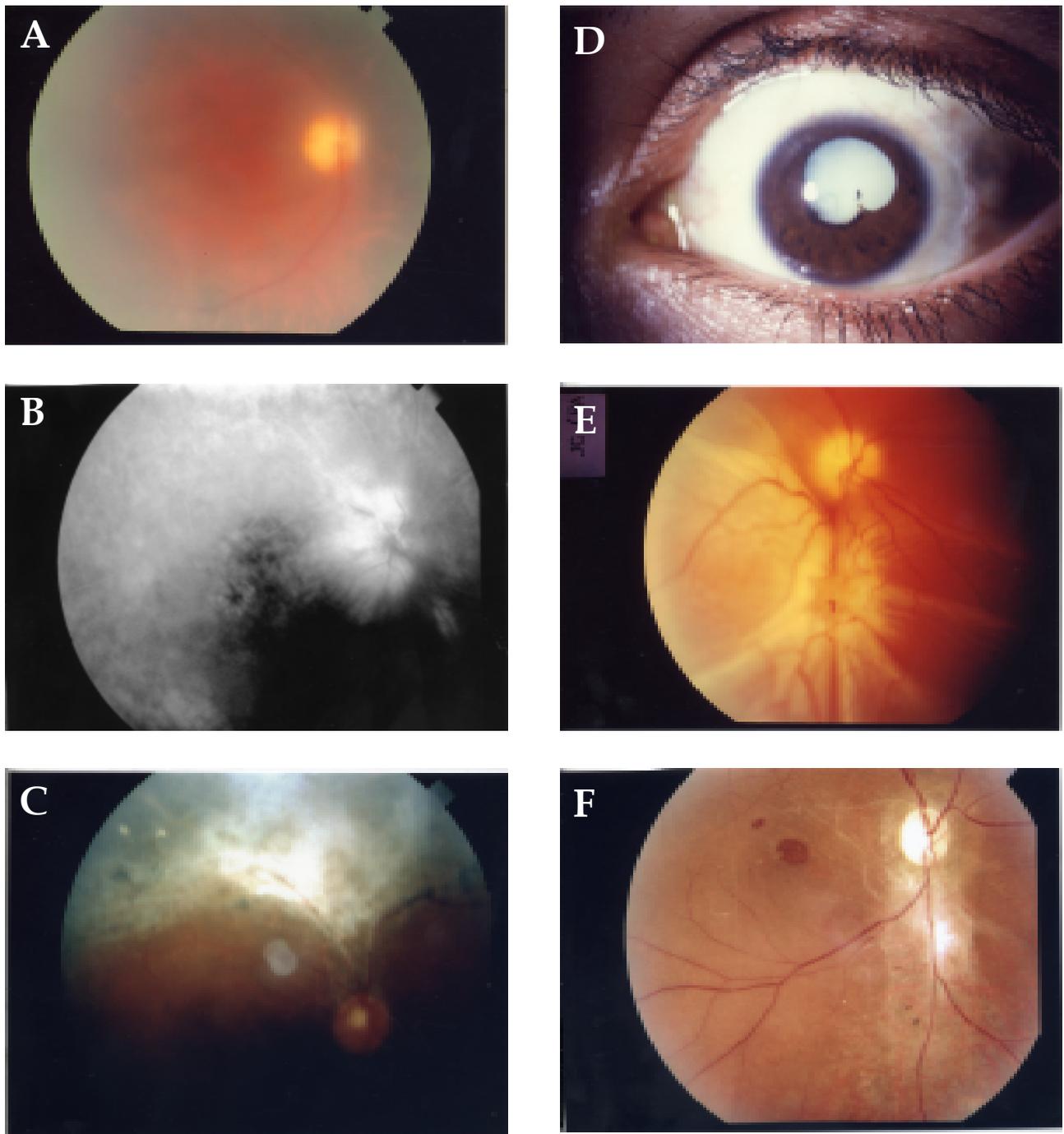
edema macular o la formación de membrana epirretiniana fue determinado por el examen clínico y por angiografía fluoresceínica. Cuatro ojos fueron tratados con inyecciones de corticoesteroides subtenonianos.

---

## Resultados

---

Examinamos a 32 pacientes (48 ojos) con SIDA (que respondieron a la terapia HAART) y retinitis por CMV cicatrizada; dieciséis tenían enfermedad bilateral y dieciséis unilateral. Encontramos que diez (31,2%) de los 32 pacientes que respondieron a la terapia HAART desarrollaron URI (catorce ojos). Nuestros diez pacientes tenían una edad media de 46,7 años (de 27-46). Todos los pacientes eran hispanos y 90% del sexo masculino. Todos los pacientes respondieron a la terapia HAART con un aumento en la cuenta de linfocitos T CD4+ de una media de 52,2 células/ $\mu$ L (rango: 2-150 células/ $\mu$ L) a un promedio de 316,4 células/ $\mu$ L (rango: 101-510 células/ $\mu$ L) y una reducción del ARN mensajero del HIV en plasma a niveles imperceptibles. El aumento de los niveles de linfocitos T CD4+ tuvo una media de 254,3 células/ $\mu$ L (rango: 99-470 células/ $\mu$ L) (tabla 1). El diagnóstico de SIDA precedió al diagnóstico de retinitis por CMV en un promedio de 24,3 meses (rango: 3-90 meses). Nueve (64,2%) de catorce ojos tenían vitritis de moderada a severa (Fig. 1-A) (2-3 en una escala de 1-4), cinco ojos (35,7%) desarrollaron EMC (Fig. 1-B), cinco (35,7%) desarrollaron membranas epirretinianas, tres ojos (21,4%) tenían papilitis (Fig. 1-B), tres (21,4%) desarrollaron gliosis retiniana (Fig. 1-C), dos (14,2%) tenían uveitis anterior moderada (flare y células 2+, en una escala de 0-4), dos (14,2%) desarrollaron catarata (una subcapsular posterior y una catarata densa total) (Fig. 1-D), dos (14,2%) desarrollaron un desprendimiento de retina sin PVR, uno (7,1%) desarrolló un desprendimiento de retina con PVR (Fig. 1-E) y uno (7,1%) desarrolló un agujero macular estadio 4 con extenso fluido subretiniano (Fig. 1-F). Nuestros resultados clínicos en ojos con URI se presentan en la tabla 2.



**Figura 1.** Los pacientes con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y uveítis por recuperación inmune (URI) presentaron varios tipos de manifestaciones en nuestra serie. A) Un paciente con retinitis por citomegalovirus (CMV) cicatrizada y vitreítis moderada, B) Angiografía fluoresceínica de un paciente con retinitis por CMV cicatrizada, edema macular cistoide y papilitis, C) Paciente con retinitis por CMV cicatrizada y gliosis retiniana, D) Catarata densa total en un paciente con SIDA y URI manifestado por uveítis anterior, E) Uno de nuestros pacientes presentó retinitis por CMV cicatrizada relacionada con un desprendimiento de retina con retinopatía vítreo-proliferativa F) Uno de nuestros pacientes desarrolló un agujero macular estadio 4 con extenso fluido subretiniano.

Tabla 1  
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS OJOS CON URI (14 OJOS)\*

Ojo N°	S	Edad (A)	Lat.	Seg. Meses	Ojo C.	HAART	Anti-CMV	Extensión Ret CMV %	[SIDA-Ret CMV] (meses)	[CD4 I]	CD4 F	Aumento CD4	T de aumento de CD4 (meses)
1	M	42	OD	24	OK	Si	DHPG 5000	25	90	98	267	169	5
2	M	46	OD	36	#3	Si	DHPG IV	33	12	40	176	136	18
3	M	46	OI	36	#2	Si	DHPG IV	33	12	40	176	136	18
4	M	27	OI	23	OK	Si	DHPG 5000	40	20	40	510	470	18
5	F	33	OD	1	#6	Si	NO	30	12	78	279	201	3
6	F	33	OI	1	#5	Si	DHPG 5000	33	12	78	279	201	3
7	M	32	OD	9	OK	Si	NO	25	3	32	274	242	11
8	M	27	OD	1	#9	Si	DHPG IV	20	4	6	331	325	8
9	M	27	OI	1	#8	Si	DHPG IV	20	4	6	331	325	8
10	M	40	OD	1	#11	Si	Implante DHPG	30	27	2	101	99	6
11	M	40	OI	1	#10	Si	NO	40	27	2	101	99	6
12	M	31	OD	9	OK	Si	DHPG 5000	25	53	150	300	150	8
13	M	39	OD	22	OK	Si	DHPG IV	7	15	38	500	462	24
14	M	50	OD	1	OK	Si	DHPG IV	33	50	38	426	388	15

\* URI = Uveitis por recuperación inmune, Ojo = Número de ojo, S = Sexo, Lat. = Lateralidad, HAART = Terapia anti-retroviral de alta actividad, Seg. = Seguimiento, A = Años, M = Masculino, F = Femenino, Ojo C. = Ojo contralateral, CMV = Citomegalovirus, Ret CMV = Retinitis por citomegalovirus, T = Tiempo, DHPG IV = Ganciclovir intravenoso, [SIDA-Ret CMV] = Período de tiempo entre diagnóstico de SIDA y de retinitis por citomegalovirus, DHPG 5000 = Ganciclovir intravitreo en altas dosis (5,0 mg), CD4 I = Cuenta CD4 inicial en células/ $\mu$ L, CD4 F = Cuenta CD4 final en células/ $\mu$ L.

Tabla 2  
**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS OJOS CON URI (14 OJOS)\***

Ojo N°	Manif. y compl. de URI	Tratamiento	Cirugía	AV IRU	AV Final
1	Vitritis/MER/catarata (CSP 2+)	Ninguno	Faco + LIO	20/400	20/20
2	MER	Ninguno	VPP + Sil + Faco + LIO	20/50	20/50
3	Vitritis/MER/gliosis retiniana	Ninguno	VPP + Sil + Faco + LIO	20/50	20/50
4	veitis anterior/catarata densa/gliosis retiniana	Ninguno	VPP + Sil + Faco + LIO	PL	20/400
5	MER	Ninguno	Ninguna	20/400	20/150
6	EMC	Ninguno	Ninguna	20/80	20/30
7	Vitritis/EMC/papilitis/uveitis anterior	TST	PPV + IVTT	20/150	20/70
8	Vitritis/papilitis	Ninguno	Ninguna	20/40	20/30
9	Vitritis/EMC/papilitis	TST	Ninguna	20/150	20/100
10	Vitritis/EMC/MER/DRR+PVR	TST	PPV + Sil + implante de DHPG	20/200	20/300
11	Vitritis/EMC/DRR	TST	VPP + Sil	20/150	20/70
12	Vitritis/gliosis retiniana	Ninguno	Ninguna	MM	MM
13	AM IV/FSR	Ninguno	Ninguna	NPL	NPL
14	Vitritis/DRR	Ninguno	Ninguna	CD	CD

\* URI = Uveitis por recuperación inmune, Manif = Manifestaciones, Compl = Complicaciones, AV = Agudeza visual, DHPG = Ganciclovir, DRR = Desprendimiento de retina regmatógeno, MER = Membrana epirretiniana, CSP = Catarata subcapsular posterior, EMC = Edema macular cistoide, PVR = Retinopatía vítreo-proliferativa, AMIV = Agujero macular estadio 4, FSR = Fluido subretiniano, VPP = Vitrectomía vía pars plana, Sil = Aceite de silicona, TST = Triamcinolona subtenoniana, TIV = Triamcinolona intravítrea, PL = Percepción de luz, MM = Movimiento de manos, NPL = No percepción de luz, CD = Cuenta dedos, Faco + LIO = Facoemulsificación e implante de lente intraocular.

El tratamiento previo anti-CMV incluyó ganciclovir intravenoso en cuatro pacientes, altas dosis (5,0 mg) de ganciclovir intravítreo en cuatro ojos (cuatro pacientes) (Arévalo y Azar-Arévalo, reunión anual de la Academia Americana de Oftalmología, New Orleans, Luisiana, Noviembre de 2001) y el implante de ganciclovir en un paciente. En tres ojos (tres pacientes), la retinitis por CMV cicatrizada, fue diagnosticada en su primera visita sin haber recibido alguna vez la terapia anti-CMV (Tabla 1). Durante el período de seguimiento, todos los pacientes con uveitis por recuperación inmune suspendieron la terapia específica anti-citomegalovirus y fueron seguidos con mucha atención<sup>9</sup>. Todos los pacientes habían discontinuado la terapia anti-citomegalovirus antes del inicio de la uveitis por recuperación inmune. Ninguno de los pacientes con uveitis por recuperación inmune había recibido rifabutin o cidofovir. La retinitis por citomegalovirus estaba inactiva cuando se hizo el diagnóstico de uveitis por recuperación inmune en todos los pacientes. Cuatro ojos de tres pacientes con uveitis por recuperación inmune recibieron de una a cuatro (media: 2,3) inyecciones subtenonianas posteriores de acetato de triamcinolona (Kenacort, Squibb and sons, Caracas, Venezuela) en intervalos de tres semanas para el manejo de las manifestaciones de la uveitis por recuperación inmune asociadas con disminución de la visión (Tabla 2). El resultado fue la resolución del EMC con un aumento de la agudeza visual en tres ojos sin reactivación de la retinitis por CMV en ningún caso. Dos ojos tenían una disminución de la agudeza visual relacionada con el desarrollo de un desprendimiento de retina 72 horas y tres semanas después de una inyección periorcular de corticoesteroides de depósito. Sin embargo, solamente uno de los ojos terminó con la agudeza visual final peor a la inicial debido al desarrollo de una MER. Ninguno de los pacientes con uveitis por recuperación inmune había recibido terapia sistémica con corticoesteroides. Corticoesteroides y cicloplégicos tópicos fueron utilizados para

tratar la inflamación posoperatoria cuando estaba indicado.

Las complicaciones inflamatorias del segmento posterior se manifestaron por disminución indolora de la agudeza visual (AV) (20/40-NPL) y miodesopsias (Tabla 2). Al inicio de la inflamación del segmento posterior, el 92,8% de ojos tenía retinitis por CMV inactiva en las zonas 1 ó 2<sup>28</sup> que no había causado disminución de la visión porque la retinitis no afectó la mácula o el haz papilomacular. Los ojos con URI tenían un área de superficie retiniana afectada por el CMV con un promedio de un 32,8% (rango: 7-40%) (Tabla 1). Fue necesario intervenir quirúrgicamente para tratar complicaciones de la URI en siete ojos, incluyendo vitrectomía vía pars plana (VPP) combinada con facoemulsificación e implante de lente intraocular (LIO), la inyección de aceite de silicona y facoemulsificación con implante de lente intraocular LIO (Tabla 2). Después del tratamiento de la URI con corticoesteroides periorculares de depósito en cuatro ojos y cirugías adicionales para manejar las complicaciones relacionadas con la URI, la AV mejoró en ocho (57,1%) de catorce ojos, permaneciendo igual en cinco (35,7%), y disminuyendo en solamente un ojo (7,1%).

---

## Conclusiones

---

La reconstitución inmune en los pacientes con SIDA que reciben terapia HAART parece alterar la manera como el ojo responde a la enfermedad por CMV. Karavellas y colaboradores<sup>11</sup> reportaron a cinco pacientes bajo tratamiento con los inhibidores de las proteasas que tenían niveles elevados de linfocitos T CD4+ y retinitis por CMV inactiva. Todos ellos mostraron vitritis y papilitis moderadas, algunos con EMC. Ellos atribuyeron estas complicaciones que inducen inflamación al incremento de la inmunocompetencia de estos pacientes. Llamaron a este nuevo síndrome "vitritis por

recuperación inmune". Varios estudios se han publicado desde entonces y el término uveitis por recuperación inmune (URI) se ha utilizado extensamente para describir varias manifestaciones oculares inflamatorias en pacientes con SIDA y retinitis por CMV inactiva.<sup>12-21</sup>

Recientemente, Karavellas y colaboradores<sup>15</sup> reportaron las complicaciones del segmento anterior y posterior a largo plazo en uveitis por recuperación inmune asociada con retinitis por citomegalovirus. Ellos describieron nueve ojos de nueve pacientes que desarrollaron complicaciones visuales significativas del segmento anterior y/o posterior.

La uveitis por recuperación inmune es un desorden inflamatorio intraocular crónico que se manifiesta sintomáticamente con disminución indolora de la visión y miodesopsias. El espectro clínico de la URI incluye vitreitis, papilitis, EMC, membrana epirretiniana (MER), hemorragia vítrea, neovascularización retiniana, síndrome de tracción vitreomacular (TVM), y retinopatía vítrea proliferativa (PVR).

En el presente estudio, describimos catorce ojos (diez pacientes) con inflamación intraocular del segmento posterior clínicamente significativa asociada al SIDA y a retinitis por CMV inactiva. Todos estos pacientes tenían marcado aumento en los niveles de linfocitos T CD4+ (media de 254,3 células/ $\mu$ L, rango: 99-470 células/ $\mu$ L) y disminución en plasma de los niveles de ARN mensajero viral (imperceptibles) después de la iniciación de la terapia HAART incluyendo los inhibidores de las proteasas. La inflamación intraocular del segmento posterior se manifiesta sintomáticamente con disminución de la agudeza visual y miodesopsias. Nueve ojos tenían vitreitis de moderada a severa (uno de estos ojos desarrolló un desprendimiento de retina sin PVR), cinco ojos desarrollaron EMC, cinco desarrollaron membranas epirretinianas, tres ojos tenían papilitis, tres desarrollaron gliosis retiniana, dos tenían uveitis anterior

moderada, dos desarrollaron catarata (una subcapsular posterior y una catarata densa total), uno desarrolló un desprendimiento de retina con PVR (el otro ojo de este paciente desarrolló un desprendimiento de retina sin PVR) y uno desarrolló un agujero macular estadio 4 con extenso fluido subretiniano. De los cinco ojos con EMC, cuatro fueron tratados con inyecciones perioculares de corticoesteroides de depósito. El resultado fue la resolución del EMC con un incremento en la agudeza visual en tres ojos sin la reactivación de la retinitis por CMV en ninguno de los ojos. Un ojo tenía disminución de la agudeza visual relacionada con el desarrollo de un desprendimiento de retina 72 horas después de la inyección periorcular de corticoesteroides de depósito. La AV final en este ojo quedó por debajo de su AV inicial debido al desarrollo de una ERM. Los pacientes con membranas epirretinianas no han sido operados al finalizar este estudio.

La inflamación intraocular en estos casos también se ha atribuido al tratamiento concomitante con rifabutin<sup>23</sup> o cidofovir<sup>22</sup>. Nosotros evaluamos todas las medicaciones de los pacientes y excluimos aquellos que recibieron el tratamiento con rifabutin o cidofovir. No había otros medicamentos que fuesen tomados por estos pacientes que hayan sido asociados a inflamación intraocular.

La patogénesis de la URI no está clara. Es posible que los inhibidores de las proteasas por sí mismos puedan mediar directamente esta inflamación. No está claro por qué solamente algunos pacientes con retinitis cicatrizadas y evidencia de restauración inmune desarrollan la inflamación intraocular. Está aceptado que la URI solamente ocurre en los pacientes que reciben terapia anti-retroviral potente y en los que la cuenta de los linfocitos T CD4+ se ha incrementado (los que responden a la terapia HAART), y que es una respuesta en contra del CMV dentro del ojo. Se sabe que la producción continua de las proteínas virales puede ocurrir en retinitis por CMV aparentemente inactiva<sup>29</sup>.

Según Zegans y colaboradores<sup>12-14</sup> con la recuperación continua de la función, el sistema inmune hace inactivo al CMV, la producción del antígeno se detiene y las reacciones inflamatorias se desploman. Otra teoría es que el control de la retinitis por CMV es incompleto en algunos pacientes con la producción subclínica de proteínas virales que continúan estimulando el sistema inmune<sup>14</sup>.

Se ha postulado que la ausencia de una respuesta inflamatoria significativa a la retinitis por CMV en pacientes con SIDA es debida a la inmunodeficiencia severa asociada al SIDA. Con el advenimiento de la terapia anti-retroviral combinada, incluyendo los inhibidores de las proteasas HIV-específicas, muchos pacientes con SIDA pueden experimentar la reconstitución inmune con niveles elevados de linfocitos T CD4+ y disminuir los niveles del ARN mensajero del VIH. Hasta ahora no se entiende si esto representa la recuperación completa de la función inmune; ya ha habido indicaciones de que estos linfocitos T CD4+ son solamente parcialmente funcionales<sup>30</sup>. Sin embargo, en cuanto a la retinitis por CMV, el uso de los inhibidores de las proteasas ha dado lugar a un aumento significativo en el tiempo de progresión de la retinitis por CMV en pacientes que han respondido con la elevación de la cuenta de linfocitos T CD4+. Las respuestas inflamatorias del segmento posterior consideradas en nuestra serie se podrían por lo tanto atribuir a un incremento en la función inmune como resultado de la terapia HAART, incluyendo los inhibidores de las proteasas en ojos con retinitis por CMV.

No está exactamente claro qué factores son necesarios para causar la respuesta inflamatoria en estos pacientes. La URI se asocia a la presencia de retinitis por CMV inactiva, la combinación de terapia anti-retroviral con los inhibidores de las proteasas y a la evidencia por lo menos de la reconstitución inmune parcial sugerida por la elevada cantidad de células CD4+. Sin embargo, hay muchos pacientes con los tres factores que no desarrollan la

inflamación. La razón no se conoce. La reacción inflamatoria podría ser la respuesta a los antígenos del CMV expresados en las células que han sido infectadas de manera latente, cerca de las áreas de retinitis por CMV previamente activas. De hecho, la respuesta inmune a los antígenos del CMV varía en los pacientes con SIDA. Schrier y asociados<sup>31</sup> han mostrado previamente que esto se puede relacionar con la predisposición a la retinitis por CMV. La heterogeneidad de la respuesta de los linfocitos T ya se ha documentado. Otros estudios son necesarios para evaluar la incidencia y la patogenia de este síndrome recientemente descrito.

Nuestra incidencia (31,2%) de URI en pacientes que responden a la terapia HAART se encuentra entre la incidencia encontrada por Karavellas y colaboradores<sup>19</sup> (63%) y la encontrada por Nguyen y asociados<sup>17</sup> (15,2%). Esto ha sugerido<sup>14</sup> que la incidencia más baja de uveitis por recuperación inmune señalada por Nguyen y asociados<sup>17</sup> se puede relacionar con una terapia más agresiva anti-CMV, reduciendo de tal modo al mínimo la exposición a los antígenos del CMV. Todos nuestros pacientes habían descontinuado la terapia de anti-citomegalovirus antes del inicio de la uveitis por recuperación inmune. Solamente uno de nuestros pacientes tenía un implante de ganciclovir en un ojo.

En el presente estudio, los ojos con URI tenían un área de superficie retiniana afectada por el CMV con un promedio de 32,8% (rango: 7-40%). Estas características están acordes con Karavellas y colaboradores<sup>19</sup> y su investigación sobre los posibles factores de riesgo donde el área de superficie retiniana afectada por la retinitis por CMV inactiva fue asociada positivamente al desarrollo de la URI. Ellos encontraron que los ojos con un área media de retinitis por CMV mayor al 30% de la retina tenían un riesgo más alto de desarrollar URI. Esto puede sugerir que la inflamación está asociada al antígeno residual del CMV presente en el área de retinitis por CMV cicatrizada.

En conclusión, la vitreitis por recuperación inmune se presenta en un número significativo de pacientes con retinitis por CMV luego de una respuesta adecuada a la terapia HAART. Su incidencia se puede asociar a la discontinuación de la terapia específica anti-CMV y al área de superficie retiniana afectada por la retinitis por CMV inactiva. La URI está asociada a la mejoría del estado inmune y puede ser reversible con el tratamiento periocular de corticoesteroides sin reactivación de la retinitis por CMV.

---

## Referencias

---

1. Autran B, Carcelain G, Li TS, Blanc C, Mathez D, Tubiana R, Katlama C, Debre P, Leibowitch J. Positive effects of combined antiretroviral therapy on CD4+ T cell homeostasis and function in advanced HIV disease. *Science* 1997; 277: 112-116.
2. Lederman MM, Connick E, Landay A, Kuritzkes DR, Spritzler J, St Clair M, Kotzin BL, Fox L, Chiozzi MH, Leonard JM, Rousseau F, Wade M, Roe JD, Martinez A, Kessler H. Immunologic responses associated with 12 weeks of combination antiretroviral therapy consisting of zidovudine, lamivudine, and ritonavir: results of AIDS Clinical Trials Group Protocol 315. *J Infect Dis* 1998; 178: 70-9.
3. Holland GN, Pepose JS, Pettit TH, et al. Acquired immunodeficiency syndrome: ocular manifestations. *Ophthalmology* 1983; 90: 859-873.
4. Kupperman BD, Petty JG, Richman DD, et al. Correlation between CD4+ counts and prevalence of cytomegalovirus retinitis and human immunodeficiency virus-related noninfectious retinal vasculopathy in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Ophthalmol* 1993; 115: 575-582.
5. Lowder CY, Butler CP, Dodds EM, Secic M, Recillas C, Gilbert C. CD8+ lymphocytes and cytomegalovirus in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Ophthalmol* 1995; 120: 283-290.
6. Maguire AM, Nichols CW, Crooks GW. Visual loss in cytomegalovirus retinitis caused by cystoid macular edema in patients without the acquired immunodeficiency syndrome. *Ophthalmology* 1996; 103: 601-605.
7. Skiest DJ. Cytomegalovirus retinitis in the era of highly active antiretroviral therapy (HAART). *Am J Med Sci* 1999; 317: 318-335.
8. Tural C, Romeu J, Sirera G, Andreu D, Conejero M, Ruiz S, Jou A, Bonjoch A, Ruiz L, Arno A, Clotet B. Long-lasting remission of cytomegalovirus retinitis without maintenance therapy in human immunodeficiency virus-infected patients. *J Infect Dis* 1998; 177: 1080-1083.
9. Macdonald JC, Torriani FJ, Morse LS, Karavellas MP, Reed JB, Freeman WR. Lack of reactivation of cytomegalovirus (CMV) retinitis after stopping CMV maintenance therapy in AIDS patients with sustained elevations in CD4 T cells in response to highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 1998; 177: 1182-1187.
10. Whitcup SM, Fortin E, Lindblad AS, Griffiths P, Metcalf JA, Robinson MR, Manischewitz J, Baird B, Perry C, Kidd IM, Vrabec T, Davey RT Jr, Falloon J, Walker RE, Kovacs JA, Lane HC, Nussenblatt RB, Smith J, Masur H, Polis MA. Discontinuation of anticytomegalovirus therapy in patients with HIV infection and cytomegalovirus retinitis. *JAMA* 1999; 282: 1633-1637.
11. Karavellas MP, Lowder CY, Macdonald C, Avila CP Jr, Freeman WR. Immune recovery vitritis associated with inactive cytomegalovirus retinitis: a new syndrome. *Arch Ophthalmol* 1998; 116: 169-175.
12. Zegans ME, Walton RC, Holland GN, O'Donnell JJ, Jacobson MA, Margolis TP. Transient vitreous inflammatory reactions associated with combination antiretroviral therapy in patients with AIDS and cytomegalovirus retinitis. *Am J Ophthalmol* 1998; 125: 292-300.
13. Karavellas MP, Plummer DJ, Macdonald JC, Torriani FJ, Shufelt CL, Azen SP, Freeman WR. Incidence of immune recovery vitritis in cytomegalovirus retinitis patients following institution of successful highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 1999; 179: 697-700.
14. Kupperman BD, Holland GN. Immune recovery uveitis. *Am J Ophthalmol* 2000; 130: 103-106.
15. Karavellas MP, Song M, Macdonald JC, Freeman WR. Long-term posterior and anterior segment complications of immune recovery uveitis associated with cytomegalovirus retinitis. *Am J Ophthalmol* 2000; 130: 57-64.

16. Robinson MR, Reed G, Csaky KG, Polis MA, Whitcup SM. Immune-recovery uveitis in patients with cytomegalovirus retinitis taking highly active antiretroviral therapy. *Am J Ophthalmol* 2000; 130: 49-56.
17. Nguyen QD, Kempen JH, Bolton SG, Dunn JP, Jabs DA. Immune recovery uveitis in patients with AIDS and cytomegalovirus retinitis after highly active antiretroviral therapy. *Am J Ophthalmol* 2000; 129: 634-639.
18. Macdonald JC, Karavellas MP, Torriani FJ, Morse LS, Smith IL, Reed JB, Freeman WR. Highly active antiretroviral therapy-related immune recovery in AIDS patients with cytomegalovirus retinitis. *Ophthalmology* 2000; 107: 877-881.
19. Karavellas MP, Azen SP, MacDonald JC, Shufelt CL, Lowder CY, Plummer DJ, Glasgow B, Torriani FJ, Freeman WR. Immune recovery vitritis and uveitis in AIDS: clinical predictors, sequelae, and treatment outcomes. *Retina* 2001; 21: 1-9.
20. Sanislo SR, Lowder CY, Kaiser PK. Optic nerve head neovascularization in a patient with inactive cytomegalovirus retinitis and immune recovery. *Am J Ophthalmol* 1998; 126: 318-320.
21. Canzano JC, Reed JB, Morse LS. Vitreomacular traction syndrome following highly active antiretroviral therapy in AIDS patients with cytomegalovirus retinitis. *Retina* 1998; 18: 443-447.
22. Chavez-de la Paz E, Arévalo JF, Kirsch LS, Munguia D, Rahhal FM, De Clercq E, Freeman WR. Anterior nongranulomatous uveitis after intravitreal HPMPC (cidofovir) for the treatment of cytomegalovirus retinitis. Analysis and prevention. *Ophthalmology* 1997; 104: 539-544.
23. Arevalo JF, Russack V, Freeman WR. New ophthalmic manifestations of presumed rifabutin-related uveitis. *Ophthalmic Surg Lasers* 1997; 28: 321-324.
24. Freeman WR, Lerner CW, Mines JA, et al. A prospective study of the ophthalmic findings in the acquired immune deficiency syndrome. *Am J Ophthalmol* 1984; 97: 133-142.
25. Jabs DA, Enger C, Bartlett JG. Cytomegalovirus retinitis and acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Ophthalmol* 1989; 107: 75-80.
26. Nussenblatt RB, Palestine AG, Chan CC, Roberge F. Standardization of vitreal inflammatory activity in intermediate and posterior uveitis. *Ophthalmology* 1985; 92: 467-471.
27. Hogan MJ, Kimura SJ, Thygeson P. Signs and symptoms of uveitis. I. Anterior uveitis. *Am J Ophthalmol* 1959; 47: 155-170.
28. Holland GN, Buhles WC, Mastre B, Kaplan HJ, and UCLA CMV Retinopathy Study Group. A controlled retrospective study of ganciclovir treatment for cytomegalovirus retinopathy: use of a standardized system for the assessment of disease outcome. *Arch Ophthalmol* 1989; 107: 1759.
29. Pepose JS, Newman C, Bach MC, Quinn TC, Ambinder RF, Holland GN, Hodstrom PS, Frey HM, Foos RY. Pathologic features of cytomegalovirus retinopathy after treatment with the antiviral agent ganciclovir. *Ophthalmology* 1987; 94: 414-424.
30. Voelker R. Physicians face new contradictions in HIV care. *JAMA* 1997; 277: 1504-1505.
31. Schrier RD, Freeman WR, Wiley CA, McCutchan JA, and the HNRC Group. Immune predispositions for CMV retinitis in AIDS. *J Clin Invest* 1995; 95: 1741-1746.