

GANCICLOVIR INTRAVÍTREO A ALTAS DOSIS PARA EL MANEJO DE LA RETINITIS POR CITOMEGALOVIRUS

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

Resumen

Objetivo: Describir el uso de altas dosis del ganciclovir intravítreo para el tratamiento de la retinitis por citomegalovirus (CMV) en pacientes con el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) que reciben la terapia anti-retroviral de alta actividad (HAART).

Pacientes y métodos: catorce pacientes (19 ojos) infectados con HIV y con retinitis por CMV activa participaron en este estudio prospectivo no randomizado. Los pacientes con retinitis activa por CMV (84,2% en la zona 1 y 36,8% resistentes) fueron tratados con altas dosis de ganciclovir intravítreo (5,0 mg/0.1 ml una vez por semana) conjuntamente con terapia HAART. Las inyecciones intravítreas fueron suspendidas una vez que la retinitis por CMV cicatrizó. El seguimiento promedio fue de 10,9 meses.

* 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 descritos 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 (Tlf: 0212-576-8687, Fax: 0212-576-8815, e-mail: arevall@telcel.net.ve).

Resultados: La regresión completa de la retinitis fue obtenida con altas dosis de ganciclovir intravítreo en 84,2% de los ojos (3 pacientes murieron antes de la conclusión del estudio) con una media de 4,8 semanas. La agudeza visual mejoró 2 ó más líneas en 52,6% de los ojos. No se identificó ninguna toxicidad retiniana causada por el ganciclovir. La cantidad media de linfocitos T CD4+ aumentó desde 80,5 a 255,2 células/ μ L (aumento promedio de: 169,1 células/ μ L). Tres ojos presentaron reactivación de la retinitis por CMV en una media de 25,6 días después de su última inyección. Las complicaciones (4%) incluyeron, uveitis por recuperación inmune (2 ojos), desprendimiento de retina (1 ojo) y endoftalmitis (1 ojo).

Conclusiones: El ganciclovir intravítreo a altas dosis (5,0 mg) conjuntamente con terapia HAART puede ser bien tolerado y las inyecciones suspendidas después de que la retinitis por CMV ha cicatrizado.

Abstract

Objective: To describe the use of high doses of intravitreal ganciclovir for the treatment of cytomegalovirus (CMV) retinitis in human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy (HAART).

Patients and methods: Fourteen HIV-infected patients (19 eyes) and active CMV retinitis participated in this prospective nonrandomized interventional case series. Active CMV retinitis (84.2% in zone 1 and 36.8% resistant) was treated with high dose intravitreal ganciclovir (5.0 mg/0.1 ml once a week) in combination with HAART therapy. Intravitreal injections were discontinued once CMV retinitis healed. Mean follow-up was 10.9 months.

Results: Complete regression of the retinitis was obtained with high doses of intravitreal ganciclovir in 84.2% of eyes (3 patients died before the conclusion of the study) at a mean of 4.8 weeks. Visual acuity improved 2 or more lines in 52.6% of eyes. No ganciclovir retinal toxicity was identified. The mean CD4+ T-cell count increased from 80.5 to 255.2 cells/ μ L (mean increase: 169.1 cells/ μ L). Three eyes presented CMV retinitis reactivation at a mean of 25.6 days after their last injection. Complications (4%) included immune recovery uveitis (2 eyes), retinal detachment (1 eye), and endophthalmitis (1 eye).

Conclusions: High doses of intravitreal ganciclovir (5.0 mg) in combination with HAART therapy can be well tolerated and may be discontinued after CMV retinitis has healed.

Introducción

La retinitis por citomegalovirus (CMV) es la complicación, que pone en peligro la visión, más común del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y se asocia con una inmunodeficiencia profunda y una cuenta de linfocitos T CD4+ por debajo de 100 células/ μ L (generalmente < 50 células/ μ L)¹⁻³. 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 las proteasas específicos para el HIV en el tratamiento del SIDA, ha dado lugar a una mejoría significativa en el estado inmune de muchos pacientes como lo indican los niveles crecientes de linfocitos T CD4+ y los niveles disminuidos del ARN mensajero del HIV en plasma^{4,5}. 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.

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 Unidos⁶. La terapia anti-retroviral de alta actividad 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-CMV⁷⁻⁹. El Ganciclovir Intravítreo ha probado ser una terapia importante para controlar la retinitis por CMV en pacientes en los que ha fallado o no pueden recibir la terapia sistémica. La dosis inicialmente era de 200-400 microgramos y fue bien tolerada¹⁰⁻¹². Sin embargo, como se observó resistencia viral, la cantidad fue aumentada

primero a 2.000 microgramos¹³⁻¹⁴ y en una publicación más reciente, a 4.000 microgramos¹⁵. Incluso con dosis de 4.000 microgramos no se encontró ningún efecto nocivo. Morlet y asociados¹⁶ reportaron un estudio sobre la estabilidad y solubilidad de la solución del ganciclovir para determinar la vida útil de la solución preparada y compararon el costo de la terapia intravítrea con la intravenosa. La cromatografía líquida de alto rendimiento fue utilizada para determinar la concentración del ganciclovir en varias soluciones. Las medidas fueron tomadas de la solución recientemente preparada de 20 mg/ml, la misma solución guardada a temperatura ambiente o congelada por 10, 17 y 24 días, después de que la solución fuese filtrada y después de que fuera calentada a 56°C. Hubo poca variación en la concentración del ganciclovir sin importar las condiciones de almacenaje, sugiriendo que la solución era muy estable.

El propósito de este reporte es describir el uso de altas dosis (5,0 mg) de Ganciclovir intravítreo para el tratamiento de la retinitis por CMV en los pacientes infectados con VIH que reciben terapia HAART.

Pacientes y métodos

Un total de catorce pacientes (19 ojos) infectados con HIV y con retinitis activa por CMV (84,2% en zona 1 y 36,8% resistentes) (Tabla 1) participaron en este estudio prospectivo. Estos pacientes eligieron el tratamiento con altas dosis de inyecciones intravítreas de ganciclovir (5,0 mg) a partir de mayo de 1998 a mayo de 2000 en la Clínica Oftalmológica Centro Caracas. Cada paciente tomó una decisión con respecto a si recibir el tratamiento intravítreo después de discutir las ventajas y desventajas del tratamiento local versus la terapia sistémica para la retinitis por CMV. Todos los pacientes recibieron terapia HAART, incluyendo uno o dos inhibidores de transcriptasa reversa (lamivudine, stavudine,

zidovudine) y uno o dos inhibidores de las proteasas (indinavir, ritonavir, nelfinavir, saquinavir). Solamente fueron incluidos en el estudio los pacientes sin evidencia de enfermedad extraocular por CMV. Ningunos de los pacientes recibió cualquier otra terapia concomitante anti-CMV.

Un examen oftalmológico completo fue realizado en todos los pacientes en cada visita, incluyendo oftalmoscopia indirecta bilateral bajo dilatación pupilar. El diagnóstico de retinitis por CMV y la valoración de la actividad fue basada en la apariencia oftalmoscópica típica^{1,2,17,18} y la evidencia de progresión de los bordes de la retinitis en evaluaciones subsecuentes. La Retinitis fue clasificada según la localización (3 zonas retinales)¹⁹ y el tamaño de la lesión (porcentaje de la retina afectada por el CMV). Esto fue registrado con dibujos retinianos y confirmada con las fotografías del fondo de 30° en cada visita. Además, los niveles de linfocitos T CD4+ y del ARN mensajero viral del HIV en plasma, fueron controlados cada 3 meses para monitorizar la terapia anti-retroviral.

El tratamiento fue realizado ambulatoriamente y las inyecciones intravítreas administradas en el área de clínica bajo condiciones estériles. Inyecciones bilaterales fueron administradas según la indicación. La solución fue preparada adicionando 10 ml de solución salina balanceada (BSS, Laboratorios Alcon, Fort Worth, Texas) a un frasco de 500 mg de ganciclovir (Cymevene, F. Hoffmann-Hoffmann-La Roche, Suiza) y mantenida a 8°C para el uso repetido hasta por tres semanas. El ojo fue preparado con yodopovidona al 5% y anestesiado con lidocaína subconjuntival al 2% (Cifarcaína, laboratorios Behrens, Caracas, Venezuela) antes de la descompresión manual ocular^{20,21}. Cada inyección fue hecha en el cuadrante superior a 3,5 milímetros del limbo usando una aguja corta (1/2 pulgada) 30-g insertada completamente y dirigida hacia la cavidad vítrea media. Catorce pacientes (19 ojos) infectados de HIV fueron tratados con ganciclovir

intravítreo a altas dosis (5,0 mg/0.1 ml una vez por semana) conjuntamente con terapia HAART. Las inyecciones intravítreas fueron suspendidas una vez que la retinitis por CMV cicatrizó⁷⁻⁹. La reactivación o progresión de la retinitis fue definida como la presencia de lesiones nuevas o la extensión de áreas previamente inactivas de >750 μ . La reactivación o progresión de la retinitis fue tratada de la misma manera con el ganciclovir intravítreo a una dosis de 5,0 mg/0.1 ml una vez por semana hasta que la cicatrización de la retinitis por CMV fuese observada. El seguimiento medio fue de 10,9 meses después de la terapia local de la retinitis por CMV.

Resultados

Tratamos a 14 pacientes con SIDA (19 ojos) con retinitis por CMV activa, 5 tenían enfermedad bilateral y 9 unilateral. Todos nuestros pacientes estaban bajo terapia HAART y recibieron semanalmente inyecciones intravítreas de ganciclovir (5,0 mg). Nuestros 14 pacientes tenían una edad promedio de 38,2 años (27-64). Todos los pacientes eran hispanos y el 85,7% eran del sexo masculino (Tabla 1). Todos los pacientes respondieron a la terapia HAART con un aumento en la cuenta de linfocitos T CD4+ de una media de 80,5 células/ μ L (rango: 1-327 células/ μ L) a un promedio de 255,2 células/ μ L (rango: 7-510 células/ μ L) y una reducción del ARN mensajero del VIH del plasma a niveles imperceptibles. El aumento de los niveles de linfocitos T CD4+ tuvo una media de 169,1 células/ μ L (rango: 0-460 células/ μ L) (Tabla 2). El diagnóstico de SIDA precedió al diagnóstico de retinitis por CMV en un promedio de 34 meses (rango: 2-71 meses). En el tratamiento previo anti-CMV se utilizó ganciclovir intravenoso en seis pacientes (7 ojos) y fue retirado debido a fallas en la respuesta. Ocho pacientes (12 ojos) eligieron la terapia local sobre la del ganciclovir intravenoso debido a consideraciones con respecto a la calidad de vida. Además, en 11 pacientes (16 ojos) la terapia local era lo

Tabla 1
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS OJOS TRATADOS CON GANCICLOVIR INTRAVÍTREO A ALTAS DOSIS (19 OJOS)*

Ojo N°	S	Edad A	Lat.	Ojo C.	[SIDA-CMV] Meses	Meds. Anti-CMV	Indicación	Localización ret. CMV (Zonas)	Extent. Ret. CMV %	AV. Inicial	AV. Final
1	M	42	OD	OK	90	No	Resistencia	1,2,3	25	20/150	20/60
2	M	34	OD	OK	36	DHPG IV	Resistencia	2,3	15	20/25	20/20
3	M	34	OD	OK	24	DHPG IV	Resistencia	2,3	30	PL	PL
4	M	35	OD	#5	40	No	Zona 1	1,2,3	45	20/150	20/60
5	M	35	OI	#4	40	No	Zona 1	1,2,3	50	20/40	20/30
6	M	27	OI	OK	20	No	Zona 1	1,2,3	40	20/400	20/200
7	M	64	OD	#8	5	No	Zona 1	1,2,3	45	MM	MM
8	M	64	OI	#7	5	No	Zona 1	1,2,3	50	CD	CD
9	M	54	OD	OK	18	No	CV	2,3	15	20/200	20/60
10	M	50	OD	#11	23	DHPG IV	Resistencia	1,2,3	60	MM	20/400
11	M	50	OI	#10	23	DHPG IV	Resistencia	1,2,3	50	MM	20/400
12	M	31	OD	OK	71	No	Zona 1	1,2,3	40	20/100	20/100
13	F	33	OD	#14	12	No	Zona 1	1,2,3	30	20/400	20/150
14	F	33	OI	#13	12	No	Zona 1	1,2,3	33	20/80	20/50
15	M	28	OD	#16	2	No	Zona 1	1,2,3	50	MM	20/150
16	M	28	OI	#15	2	No	Zona 1	1,2,3	33	CD	20/70
17	M	29	OD	OK	59	DHPG IV	Resistencia	1,2,3	100	NPL	NPL
18	F	44	OI	OK	24	No	Resistencia	1	5	20/100	20/25
19	M	31	OD	OK	53	No	Zona 1	1	25	MM	MM

* S = Sexo, Lat. = lateralidad, A = Años, Meds. = Medicamentos antes de las inyecciones, M = Masculino, F = Femenino, CMV = Citomegalovirus, Ret CMV = Retinitis por citomegalovirus, T = Tiempo, DHPG iv = Ganciclovir intravenoso, SIDA-Ret CMV = Período de tiempo entre el diagnóstico del SIDA y la Ret CMV, CV = Calidad de vida, AV = Agudeza visual, MM = Movimiento de manos, CD = Cuenta dedos, PL = Percepción de luz, NPL = No percepción de luz, Ojo C. = Ojo contralateral.

Tabla 2.
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS OJOS TRATADOS CON GANCICLOVIR INTRAVÍTREO A ALTAS DOSIS (19 OJOS)*

Ojo N°	Seguimiento	CD4 inicial (Céls./ μ L)	CD4 final (Céls./ μ L)	Aumento CD4	Reactivación	Complicaciones	Resultado
1	24 meses	92	267	175	28 días/cicatrizada con tres inyecciones	Vitritis & EMC (URI)	Cicatrizada
2	1 mes	74	134	60	D/C	No	D/C
3	1 mes	104	280	176	No	No	Cicatrizada
4	37 meses	140	299	159	No	No	Cicatrizada
5	37 meses	140	299	159	No	No	Cicatrizada
6	31 meses	50	510	460	No	No	Cicatrizada
7	6 meses	25	279	254	No	DRR	Cicatrizada
8	6 meses	25	279	254	No	No	Cicatrizada
9	5 meses	13	281	268	21 días/cicatrizada con tres inyecciones	Endoftalmitis	Cicatrizada
10	18 meses	40	256	216	No	DRR	Cicatrizada
11	18 meses	40	256	216	No	DRR	Cicatrizada
12	1 semana	327	327	0	D/C	No	D/C
13	26 meses	78	279	201	No	No	Cicatrizada
14	26 meses	78	279	201	No	No	Cicatrizada
15	17 meses	7	74	67	No	No	Cicatrizada
16	17 meses	7	74	67	No	No	Cicatrizada
17	1 semana	1	7	6	D/C	No	D/C
18	3 meses	104	280	176	No	No	Cicatrizada
19	9 meses	150	300	150	28 días/cicatrizada con tres inyecciones	Vitritis (URI)	Cicatrizada

* URI = Uveítis por recuperación inmune, EMC = Edema macular cistoide, DRR= Desprendimiento de retina regmatógeno, D/C = Terapia local discontinuada.

recomendado debido a la presencia de retinitis por CMV en la zona 1.¹⁹ Los ojos en nuestro estudio tenían un área de superficie retiniana afectada por el CMV con una media de 39% (rango: 5-100%) (Tabla 1). Ninguno de nuestros pacientes tenía evidencia de enfermedad extraocular por CMV. Nuestros resultados clínicos en los ojos que recibieron inyecciones intravítrea semanales de ganciclovir (5,0 mg) se presentan en la tabla 1. La regresión completa de la retinitis fue obtenida con altas dosis de ganciclovir intravítrea en el 84,2% de los ojos (3 pacientes murieron antes de la conclusión del estudio) en una media de 4,8 semanas (2-8 semanas) (Figura 1). La agudeza visual (AV), con cartilla de Snellen, mejoró 2 ó más líneas en 11 (57,9%) de 19 ojos y los 8 (42,1%) restantes se mantuvo igual o mejoró menos de 2 líneas. Ningún ojo demostró empeoramiento de la AV después de las inyecciones intravítreas de ganciclovir a alta dosis. No se identificó ninguna toxicidad retiniana relacionada al ganciclovir. Tres ojos (15,7%) presentaron reactivación de la retinitis por CMV con una media de 25,6 días (21-28 días) después de su última inyección. Estos 3 ojos experimentaron una repetición del ciclo de altas dosis con ganciclovir intravítrea (5,0 mg/0.1 mL/semana) y la retinitis por CMV cicatrizó después de 3 inyecciones en cada caso. Tres (21,4%) pacientes desarrollaron la enfermedad extraocular por CMV. Ningún paciente desarrolló retinitis por CMV en el ojo contralateral no afectado. Complicaciones ocurrieron en el 4% de ojos e incluyeron desprendimiento de retina (3 ojos, 15,7%), uveítis por recuperación inmune (2 ojos, 10,5%) y endoftalmitis (1 ojo, 5,2%) (Figura 2, Tabla 2). Dos de los desprendimientos de retina (un paciente) fueron reparados con vitrectomía y la inyección de aceite de silicona y un paciente rechazó la cirugía. Estos pacientes tenían entre 45-60% (media: 51,6%) de área de superficie retiniana afectada con retinitis por CMV. Dos ojos con uveítis por recuperación inmune²²⁻³¹ fueron tratados con inyecciones subtenonianas posteriores de acetato del triamcinolona (Kenacort, Squibb & Sons, Caracas, Venezuela)

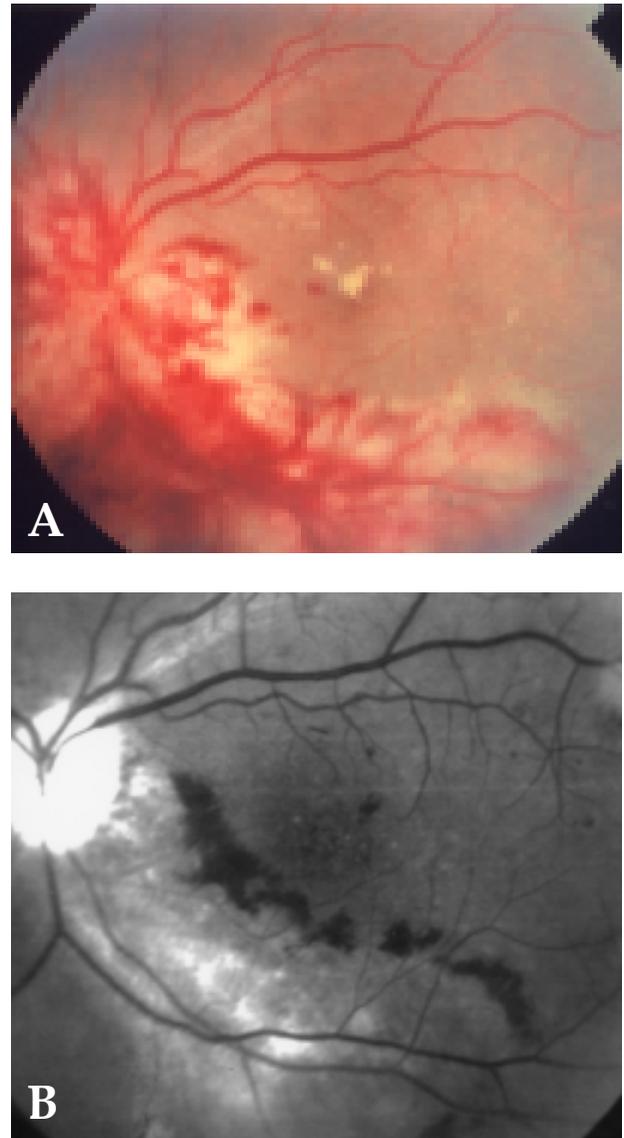


Figura 1. Paciente con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y retinitis por citomegalovirus (CMV). A) Retinitis activa por CMV antes de la terapia local con el ganciclovir intravítrea. B) Retinitis por CMV cicatrizada después de 4 inyecciones de ganciclovir intravítrea a altas dosis (5,0 mg).

con intervalos de tres semanas (Arévalo y Azar-Arévalo, reunión anual de la Academia Americana de Oftalmología, New Orleans, Luisiana, noviembre de 2001). Uno de nuestros pacientes desarrolló una endoftalmitis con cultivo-negativo, respondió a los antibióticos intravítreos (vancomicina y amikacina) y la Av fue preservada.

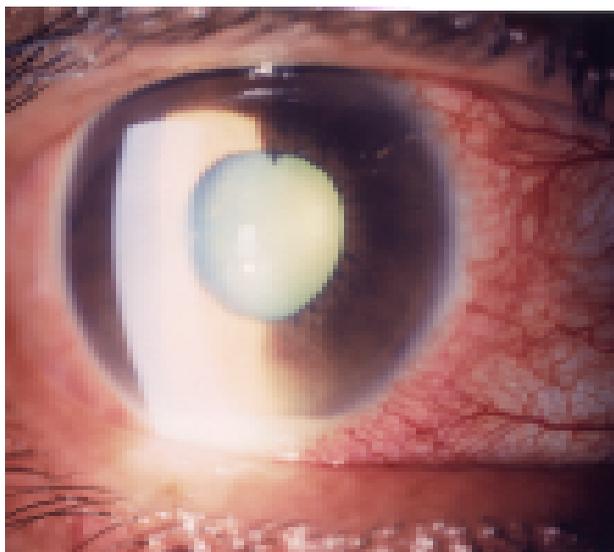


Figura 2. Paciente con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y retinitis por citomegalovirus (CMV) que desarrolló endoftalmitis después de una inyección de ganciclovir intravítreo a altas dosis (5,0 mg).

Discusión

La retinitis por citomegalovirus es una enfermedad que potencialmente causa ceguera, es la complicación ocular más común del SIDA; ocurre generalmente en la última fase de la enfermedad cuando la inmunosupresión es profunda. En la mayoría de los casos responde al tratamiento sistémico, no obstante el manejo sistémico tiene un número de desventajas importantes incluyendo los índices significativos de reactivación, toxicidad, sepsis costo y el deterioro de la calidad de vida.

Mientras que el 80% al 100% de los pacientes responden a la terapia de inducción inicial, la reactivación y la progresión de la retinitis con dosis de mantenimiento ocurre eventualmente en casi todos los pacientes³²⁻³⁴. Aunque no está entendido exactamente, este fenómeno puede ser debido al desarrollo de resistencia viral o a las concentraciones intraoculares inadecuadas de la droga³⁵. Para

determinar esto Arévalo³⁶ y asociados estudiaron concentraciones intravítreas y en plasma de ganciclovir y foscarnet después de la administración intravenosa (IV) en pacientes con SIDA, retinitis por CMV y con grados variables de desprendimiento de retina. Las concentraciones intravítrea medias de ganciclovir y de foscarnet en ese estudio estaban debajo de la dosis inhibitoria (DI) 50 y de la DI 90 en muchas cepas aisladas del CMV antes y después del tratamiento. No se encontró ninguna correlación entre las concentraciones intravítreas y la extensión de la retinitis o la extensión del desprendimiento de retina. Los autores concluyeron que las actuales drogas y la dosificación para la retinitis por CMV están en el límite o en concentraciones progresivamente subterapéuticas durante el curso de la terapia crónica. Esto puede explicar la reactivación durante la terapia de mantenimiento y el desarrollo de resistencia de la retinitis por CMV.

La ventaja principal de la terapia local es que alcanza una concentración terapéutica inmediata de la droga en la cavidad vítrea. Además, la calidad de vida de nuestros pacientes es aumentada perceptiblemente evitando la necesidad de colocar un catéter central (necesitado para la terapia de la inducción con el ganciclovir y el foscarnet). Sin embargo, las ventajas del ganciclovir o del foscarnet intravenoso incluyen la capacidad de tratar a pacientes con enfermedad bilateral (y prevenir la activación de la enfermedad en el ojo no afectado) y la prevención o el control posible de infecciones por CMV en otros sitios del cuerpo. Además, la terapia local puede no ser tan eficaz como el ganciclovir intravenoso o en particular como el foscarnet intravenoso con respecto a la supervivencia del paciente. Sin embargo, para contestar definitivamente esta pregunta la terapia local se debe comparar con la terapia intravenosa en un ensayo no randomizado que examine la respuesta a la retinitis por CMV y también la supervivencia del paciente.

En el presente estudio, tratamos a 14 pacientes con SIDA (19 ojos) con retinitis activa por CMV,

5 tenían enfermedad bilateral y 9 unilateral. Todos nuestros pacientes recibieron terapia HAART e inyecciones intravítreas semanales de ganciclovir (5,0 mg).

Todos los pacientes respondieron a la terapia HAART con un aumento en la cuenta de linfocitos T CD4+ con una media de 80,5 células/ μ L (rango: 1-327 células/ μ L) a una media de 255,2 células/ μ L (rango: 7-510 células/ μ L) y una reducción del ARN mensajero del HIV plasmático a niveles imperceptibles. El aumento de los niveles de los linfocitos T CD4+ tuvo una media de 169,1 células/ μ L (rango: 0-460 células/ μ L). La regresión completa de la retinitis fue obtenida con altas dosis de ganciclovir intravítreo en el 84,2% de los ojos (3 pacientes murieron antes de la conclusión del estudio) en una media de 4,8 semanas (2-8 semanas). La agudeza visual (AV), con cartilla Snellen, mejoró 2 o más líneas en 11 (57,9%) de 19 ojos y los 8 (42,1%) restantes mantuvieron igual AV o presentaron una mejoría de menos de 2 líneas. Ningún ojo presentó empeoramiento de la AV después de las inyecciones intravítreas de ganciclovir a altas dosis. No se identificó ninguna toxicidad retiniana asociada al ganciclovir. Tres ojos (15,7%) presentaron reactivación de la retinitis por CMV en una media de 25,6 días (21-28 días) después de su última inyección. Estos 3 ojos experimentaron una repetición del ciclo de altas dosis de ganciclovir intravítreo (5,0 mg/0.1 mL/semana) y la retinitis por CMV cicatrizó después de 3 inyecciones en cada caso. Tres (21,4%) pacientes desarrollaron enfermedad extraocular por CMV. Ningún paciente desarrolló retinitis por CMV en el ojo contralateral no afectado.

Las complicaciones ocurrieron en el 4% de los ojos e incluyeron desprendimiento de retina (3 ojos, 15,7%), uveitis por recuperación inmune (2 ojos, 10,5%) y endoftalmitis (1 ojo, 5,2%). Dos de los desprendimientos de retina (un paciente) fueron reparados con vitrectomía y la inyección de aceite de silicona, y un paciente rechazó la cirugía. Estos pacientes tenían entre 45-60%

(media: 51,6%) de área de superficie retiniana afectada con retinitis por CMV. Dos ojos con uveitis por recuperación inmune²⁴⁻³³ fueron tratados con inyecciones subtenonianas posteriores de acetato del triamcinolona con intervalos de tres semanas. Uno de nuestros pacientes desarrolló endoftalmitis con cultivo negativo y respondió a los antibióticos intravítreos sin pérdida de la AV final.

No conocemos de ningún otro estudio que utilice mayores dosis de ganciclovir (5,0 mg) con intervalos menos frecuentes, suspensión de la medicación anti-CMV y con terapia HAART. El uso de las inyecciones intravítreas de ganciclovir una vez por semana puede ser bien tolerada por el paciente, con la cicatrización de la retinitis en un promedio de 4,8 semanas y la reactivación no ocurre en un 84% de los ojos cuando el paciente está bajo terapia de HAART. Además, la terapia local con el ganciclovir intravítreo a altas dosis es muy económica y rentable.

En resumen, el ganciclovir intravítreo (5,0 mg) a altas dosis conjuntamente con la terapia HAART son muy eficaces, se pueden tolerar bien y las inyecciones pueden ser suspendidas después de que la retinitis por CMV haya cicatrizado. La reactivación puede ocurrir (15,7% en 25,6 días), no obstante la terapia local es muy eficaz en controlarla. La agudeza visual mejora o sigue siendo estable en la mayoría de los pacientes. Las complicaciones ocurrieron en el 4% de los casos, no obstante la agudeza visual final no fue afectada.

Referencias

1. Holland GN, Pepose JS, Pettit TH, et al. Acquired immune deficiency syndrome: ocular manifestations. *Ophthalmology* 1983; 90: 859-873.
2. 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.

3. 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.
4. 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: 112-6.
5. 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.
6. Skiest DJ. Cytomegalovirus retinitis in the era of highly active antiretroviral therapy (HAART). *Am J Med Sci* 1999; 317: 318-35.
7. 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: 1080-3.
8. 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: 1182-7.
9. 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: 1633-7.
10. Cantrill HL, Henry K, Melroe NH, Knobloch WH, Ramsay RC, Balfour HH Jr. Treatment of cytomegalovirus retinitis with intravitreal ganciclovir. Long-term results. *Ophthalmology* 1989; 96: 367-74.
11. Heinemann MH. Long-term intravitreal ganciclovir therapy for cytomegalovirus retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1989; 107: 1767-1772.
12. Cochereau-Massin I, Lehoang P, Lautier-Frau M, Zazoun L, Marcel P, Robinet M, Matheron S, Katlama C, Gharakhanian S, Rozenbaum W, et al. Efficacy and tolerance of intravitreal ganciclovir in cytomegalovirus retinitis in acquired immunodeficiency syndrome. *Ophthalmology* 1991; 98: 1348-53.
13. Young SH, Morlet N, Heery S, Hollows FC, Coronco MT. High dose intravitreal ganciclovir in the treatment of cytomegalovirus retinitis. *Med J Australia* 1992; 157: 370-373.
14. Young S, Morlet N, Besen G, Wiley CA, Jones P, Gold J, Li Y, Freeman WR, Coronco MT. High-dose (2000-microgram) intravitreal ganciclovir in the treatment of cytomegalovirus retinitis. *Ophthalmology* 1998; 105: 1404-10.
15. Pavan PR, DeGregorio PG, Menosky MM, Secan RA. Safety of 4000 Microgram Doses of Intravitreal Ganciclovir The Vitreous Society Online Journal [serial online] 1996 Jan-1997 Dec [cited 1998 Jun 1]; 1 (1) [7 screens]. Available from: URL: <http://www.vitreoussociety.org>
16. Morlet N, Young S, Naidoo D, Fong T, Coroneo MT. High dose intravitreal ganciclovir for CMV retinitis: a shelf life and cost comparison study. *Br J Ophthalmol* 1995; 79: 753-5.
17. 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.
18. Jabs DA, Enger C, Bartlett JG. Cytomegalovirus retinitis and acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Ophthalmol* 1989; 107: 75-80.
19. 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.
20. Isenberg SJ, Apt L, Yoshimori R, Khwarg S. Chemical preparation of the eye in ophthalmic surgery. IV. Comparison of povidone-iodine on the conjunctiva with a prophylactic antibiotic. *Arch Ophthalmol* 1985; 103: 1340-2.

21. Apt L, Isenberg SJ, Yoshimori R, Spierer A. Outpatient topical use of povidone-iodine in preparing the eye for surgery. *Ophthalmology* 1989; 96: 289-92.
22. 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.
23. 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.
24. Kuppermann BD, Holland GN. Immune recovery uveitis. *Am J Ophthalmol* 2000; 130: 103-6.
25. 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.
26. 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.
27. 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: 634-9.
28. 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: 877-81.
29. Karavellas MP, Azen Sp, MacDonald JC, Shufelt CL, Lewder 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.
30. 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: 318-20.
31. Canzano JC, Reed JB, Morse LS. Vitreomacular traction syndrome following highly active antiretroviral therapy in AIDS patients with cytomegalovirus retinitis. *Retina* 1998; 18: 443-7.
32. Studies of the Ocular Complications of AIDS Research Group, in collaboration with the AIDS Clinical Trials Group. Mortality in patients with the acquired immunodeficiency syndrome treated with either foscarnet or ganciclovir for cytomegalovirus retinitis. *N Engl J Med* 1992; 326: 213-20.
33. Henderly DE, Freeman, WR, Causey DM, Rao NA. Cytomegalovirus retinitis and response to therapy with ganciclovir. *Ophthalmology* 1987; 94; 425-34.
34. LeHoang P, Girard B, Robinet M, Marcel P, Zazoun L, Matheron S, et al. Foscarnet in the treatment of cytomegalovirus retinitis in acquired immunodeficiency syndrome. *Ophthalmology* 1989; 96: 865-73.
35. Drew WL, Miner RC, Busch DF, Follansbee SE, Gullet J, Mehalko SG, et al. Prevalence of resistance in patients receiving ganciclovir for serious cytomegalovirus infection. *J Inf Dis* 1991; 163: 716-19.
36. Arévalo JF, González C, Capparelli EV, Kirsch LS, García RF, Quiceno JI, Connor JD, Gambertoglio J, Bergeron-Lynn G, Freeman WR. Intravitreal and plasma concentrations of ganciclovir and foscarnet after intravenous therapy in patients with AIDS and cytomegalovirus retinitis. *J Infect Dis* 1995; 172: 951-6.