

TRATAMIENTO ACTUAL DE LA RETINITIS POR CITOMEGALOVIRUS EN PACIENTES CON SÍNDROME
DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
FUNDACIÓN HOSPITAL NUESTRA SEÑORA DE LA LUZ I.A.P.
DEPARTAMENTO DE UVEA

TRATAMIENTO ACTUAL DE LA RETINITIS POR CITOMEGALOVIRUS
EN PACIENTES CON SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA
ADQUIRIDA.

TESIS DE POSTGRADO
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
CIRUJANO OFTALMÓLOGO
P R E S E N T A :
DRA. NORMA CITLALI LARA MOLINA

ASESORES:
Dr. ELLERY MARINO LOPEZ STAR
DR. FRANCISCO MARTINEZ CASTRO

MÉXICO, D.F. ENERO 2005



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**TRATAMIENTO ACTUAL DE LA RETINITIS POR CITOMEGALOVIRUS EN PACIENTES CON SÍNDROME
DE INMUNODEFIENCIA ADQUIRIDA**

AGRADECIMIENTOS:

A Dios.

A mis padres y hermana, Porque mi éxitos siempre han sido también los suyos.

A mis asesores y maestros. Por creer en mí.

A la Fundación Hospital Nuestra Señora del la Luz. Por la formación que me brindo.

INDICE

Introducción	1
Antecedentes.....	2
Materiales y Métodos.....	27
Resultados.....	28
Discusión.....	33
Conclusiones.....	36
Referencias.....	38
Anexo 1.....	44
Anexo 2.....	47

INTRODUCCIÓN

En nuestro país existe cerca de 180 mil pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), enfermedad que se caracteriza básicamente por la presencia de infecciones oportunistas y neoplasias infrecuentes, debido al inmunocompromiso que ocasiona la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Una de las manifestaciones oculares más frecuentes de esta enfermedad es la retinitis por citomegalovirus (RCMV), para la cual se han descrito múltiples tratamientos, que actualmente resultan más efectivos con el control del conteo de los linfocitos T-CD4 gracias al advenimiento de la terapia antiretroviral altamente efectiva (HAART). Reciente la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) aprobó el uso del valganciclovir para el tratamiento de esta patología, por lo que el objetivo del presente estudio es valorar la evolución de la RCMV en pacientes con SIDA tratados con este medicamento, para lo cual se diseñó un estudio en el que se incluyeron pacientes, que acudieron con estos diagnósticos al Departamento de Uvea de la Fundación Hospital Nuestra Señora de la Luz (FHNSL), referidos del la Clínica Condesa (programa de salud VIH/SIDA del Gobierno del Distrito Federal) y fueron sometidos a este tratamiento antiviral y evaluados periódicamente para conocer la efectividad de este tratamiento.

ANTECEDENTES

El VIH, es el agente causal del SIDA, enfermedad descrita desde 1981, que es responsable de una epidemia que afecta a un estimado de 40 millones de personas en el mundo y 14 mil nuevos casos se reportan diariamente a nivel mundial (cerca de 2 mil menores de 15 años y 12 mil adultos entre 15 y 49 años, 50% son mujeres), en el 2003 se reportaron 5 millones de nuevas infecciones y 3 millones de defunciones a causa de esta patología⁽¹⁾. De estos casos más del 95% son de países de ingresos bajos y medianos. En México se calculó de 1983 al 2003 la existencia de 177,000 pacientes infectados, se han estimado que existen 3 personas infectadas por cada 1000, se reportaron 44 mil defunciones entre 1988 al 2001, y se calculan 4 a 5 mil defunciones por año. Sus principales vía de transmisión son la sexual, principalmente en homosexuales (57.7%), sanguínea y perinatal. Esta enfermedad se caracteriza por la presentación de infecciones oportunistas y neoplasias infrecuentes a cualquier nivel⁽²⁾.

Existen pocas publicaciones a cerca de las manifestaciones oculares de este síndrome y en nuestro país no hay estudios al respecto, estas entidades difieren en países en vías de desarrollo y en países industrializados, principalmente por las condiciones socioeconómicas diferentes y los servicios de salud básicos disponibles en cada país⁽²⁾. Las manifestaciones oculares se presentan en el 50 a 75% de estos pacientes infectados y entre las más comunes a nivel de párpados y

anexos está el Herpes Zoster oftálmico, sarcoma de Kaposi, molusco contagioso, celulitis orbitaria por *Aspergillus*, y linfoma. Las manifestaciones en segmento anterior incluyen la microvasculopatía conjuntival, tumor conjuntival de células escamosas, queratoconjuntivitis sica, queratitis por *Varicella Zoster*, queratitis por Herpes Simple, queratitis fúngica, queratoconjuntivitis por *Microsporidia* y la iridociclitis viral⁽³⁾.

Las manifestaciones del segmento posterior son las más frecuentes y pueden ser divididas en 4 categorías: vasculopatías retinianas, neoplasias malignas inusuales, anormalidades neurooftalmológicas e infecciones oportunistas. Entre las más frecuentes se encuentran la microangiopatía (también denominada retinopatía por SIDA o retinocoroiditis por VIH), necrosis retiniana aguda, toxoplasmosis, coroidoretinitis por *Histoplasma*, sífilis, tuberculosis, coroidoretinitis *Cryptococcal*, coroidopatía por *Pneumocystis carinii*, Retinitis por *Varicella Zoster*, Retinitis por Herpes Simple y retinitis fúngica principalmente por *Mycobacterium Avium*⁽³⁾.

El Citomegalovirus (CMV) es un virus que pertenece a la familia *Herpesviridae*⁽¹⁵⁾, afecta a 60 a 90% de la población mundial, estando el virus latente en el organismo, tiene una mayor causa de morbilidad y mortalidad en pacientes inmunodeprimidos y produce cuadros recidivantes, principalmente en casos de SIDA y trasplante orgánico cuando el virus puede activarse generando complicaciones clínicas que

TRATAMIENTO ACTUAL DE LA RETINITIS POR CITOMEGALOVIRUS EN PACIENTES CON SÍNDROME DE INMUNODEFIENCIA ADQUIRIDA

pueden ser graves e incluso fatales. La prevalencia de la seropositividad para el CMV es cercana al 50% en adultos sanos, en el 70% de los usuarios de drogas intravenosas⁽¹⁹⁾, y en el 95 a 100% de los homosexuales y pacientes con SIDA. Es una enfermedad oportunista y se presenta en promedio a los 9.5 meses del diagnóstico de la inmunosupresión, la enfermedad sistémica por CMV se presenta en el 25% de los pacientes con SIDA⁽¹¹⁾. De la totalidad de las infecciones por CMV, la retinitis constituye el 70 al 85%, sin embargo el virus puede también afectar otros tejidos como la cornea, pulmón, tracto gastrointestinal y el cerebro. Es transmitido por vía perinatal, en niños la principal fuente de transmisión es el contacto directo, mientras que en adolescentes y adultos se transmite principalmente por contacto sexual, menos frecuentemente por transfusión sanguínea o transplante de órganos, la infección primaria usualmente es asintomática y la reactivación de la infección latente ocurre en pacientes inmunodeprimidos, especialmente en aquellos infectados por el VIH⁽¹⁹⁾.

La gran mayoría (90-95%) de las infecciones retinianas en pacientes con SIDA son causadas por el CMV, el 15% de los pacientes con RCMV no se conocen con dx de SIDA⁽¹²⁾. Es la más común de las infecciones intraoculares en estos pacientes y su principal causa de ceguera, ya que la evolución natural ocasiona desprendimiento de retina regmatógeno en 50 a 60% de los pacientes al año del diagnóstico⁽²⁵⁾. La RCMV puede ser la primera infección oportunista que se desarrolla en el SIDA en 1.8 a 3% de los pacientes. Antes de la HAART la RCMV era

muy frecuente y se presentaba en el 75 a 85% de los pacientes, pero actualmente se presenta en el 35-40% de los pacientes con esta terapia, sin embargo en países pobres, los pacientes pueden morir en fases tempranas de la enfermedad, antes de que la RCMV se desarrolle, porque no tiene acceso a terapias antirretrovirales efectivas⁽²⁰⁾.

El conteo de linfocitos T CD4, que en pacientes sanos es de 700 a 1100 células/ μ l, ha sido usado como predictor en ciertas infecciones oculares en estos pacientes, la infección ocular por CMV esta fuertemente asociada con el conteo de células T CD4 bajo, presentándose cuando hay menos de $0.10 \times 10^9/l$ (100 células/ mm^3), aunque otros autores consideran hasta 200 células/ mm^3 . Se ha estimado que la probabilidad de que un sujeto con un primer conteo de células CD4 menor a 100 células/ mm^3 desarrolle RCMV es del 25% a 4 años y algunos otros autores reportan un 25% de probabilidad de desarrollo de la retinitis a 2 años del conteo de linfocitos T CD4 menor de 200 células/ mm^3 ⁽¹⁹⁾. Excepcionalmente la retinitis puede desarrollarse en pacientes con elevados conteos de células T CD4, y existen casos reportes de pacientes con conteos cercanos a 500 células CD4^(13,22,24), pero todos los casos descritos han desarrollado la retinitis en los tres primeros meses tras el comienzo de la HAART, ya que se considera que son necesarios más de 3 meses para restaurar la inmunidad específica contra el CMV y además se debe considerar que al inicio de la HAART, puede haber clones de células T no funcionales que son cuantificadas en sangre periférica⁽⁶⁾, lo cierto es que algunos aspectos del funcionamiento

del sistema inmune tras la HAART permanecen desconocidos y en algunos casos el conteo de linfocitos T CD4, podría no ser un buen marcador para identificar pacientes HIV positivos a riesgo de sufrir RCMV tras el tratamiento^(23,24).

Cuadro clínico. En la RCMV los pacientes pueden cursar asintomáticos, y encontrarse las lesiones retinianas solo por hallazgo, pueden referir la percepción de disminución visual y distorsión de la visión dependiendo de la región retiniana afectada, cuando existe afección en la zona 1 de Holland es decir con involucro o amenaza visual por tener una extensión de 3000 micras del centro de la fovea y 1500 micras del margen del nervio óptico, también pueden referirse cuerpos flotantes, fotopsias, defectos en el campo visual y la percepción de escotomas, en ausencia de dolor e inyección. El 35% de los pacientes puede presentar enfermedad bilateral al momento del diagnóstico y el 52% de los pacientes en el transcurso de su vida^(4,5,20). El 31% de los paciente pueden desarrollar enfermedad extraocular dentro de los 6 meses del diagnóstico de la afección retiniana⁽⁴⁾.

Estudios sobre la calidad de vida de los pacientes han reportado que sus principales molestias son visión borrosa, dificultad para leer y manejar particularmente en la noche, deslumbramientos, preocupación constante por su visión y que el tratamiento interfiere con sus actividades laborales y sociales. En la calidad visual del los pacientes se deben considerar 4 factores: la agudeza visual central, la extensión del daño en

el campo visual periférico y las actividades personales que realiza el paciente, así como la calidad de la imagen percibida⁽⁹⁾.

A la exploración oftalmológica se confirma que los pacientes suelen tener buena visión al momento del diagnóstico porque en la mayoría no esta afectada la región macular y el nervio óptico, aunque algunos pueden tener baja visual si se afectan estas áreas. Se deben localizar bien todas las áreas de retina afectada, utilizando la clasificación de Holland para zonas retinianas en donde la zona 1, es la región comprendida a 3000µ del centro de la fovea, es decir 2 diámetros de disco de la región foveal y 1500 micras del margen del nervio óptico, que corresponde básicamente al área comprendida ente las arcadas vasculares temporales, la zona 2 comprende una región concéntrica que llega hasta el ecuador, a nivel de las venas vorticosas y la zona 3 se extiende concéntrica a la zona 2, hasta la ora serrata (figura 1)⁽²⁷⁾. En pocas ocasiones hay reacción mínima en cámara anterior. La afección retiniana puede ser única o múltiple, es tipo necrótica, granular, de bordes irregulares, asociada con edema y exudados algodonosos, con o sin hemorragias intraretinianas y progresa de manera centrífuga⁽¹⁷⁾, típicamente aparece como una zona retiniana blanco-amarilla, con engrosamiento y con o sin un puntilleo hemorrágico, que sigue el trayecto de los vasos⁽²⁷⁾. Existen 2 formas clínicas descritas, la forma fulminante, que es caracterizada por necrosis retiniana confluyente, con hemorragias, se presenta en la mayoría de los casos en la retina posterior y la forma menos agresiva, que es reconocida por una lesión

TRATAMIENTO ACTUAL DE LA RETINITIS POR CITOMEGALOVIRUS EN PACIENTES CON SÍNDROME DE INMUNODEFIENCIA ADQUIRIDA

granular en la periferia de la retina, sin presencia de hemorragias o muy pocas^(4,5).

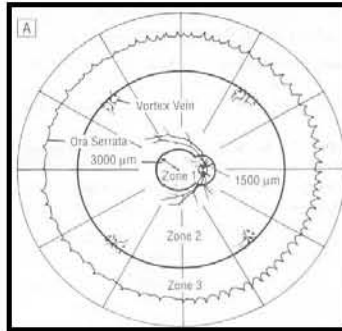


Figura 1. Zonas de Holland.

Generalmente la historia y la examinación oftalmológica completa con revisión fundoscópica bajo midriasis son suficientes para realizar el diagnóstico de la RCMV, pero se puede solicitar también la determinación de títulos séricos o urinarios de CMV basados en la detección de anticuerpos monoclonales contra el núcleo de linfocitos polimorfonucleares infectados que contiene una proteína específica de 65kd, también puede determinarse títulos de reacción en cadena de polimerasa (PCR) basada en la detección del ácido desoxiribonucleico (DNA) en células sanguíneas, especialmente leucocitos infectados⁽¹⁹⁾, algunos autores sugieren la determinación de la carga de CMV por medio de la PCR sanguínea para seleccionar pacientes con mayor riesgo de presentar retinitis y de esta manera indicar tratamiento profiláctico⁽³³⁾. También se puede realizar la determinación de anticuerpos intraoculares y biopsia. Los cambios electrofisiológicos retinianos, pueden presentarse desde etapas tempranas de la infección,

aún sin lesiones fundoscópicas y reflejan el daño a nivel de fotorreceptores y células ganglionares^(4,5).

Las complicaciones de la RCMV incluyen la papilitis, que se observa en el 5% de estos pacientes y puede ocasionar pérdida visual significativa. Si no se trata o se trata inadecuadamente, la infección progresa rápido y puede involucran grandes áreas retinianas y afectar la región macular. El edema macular quístico, las oclusiones vasculares arteriales y venosas y el desprendimiento de retina regmatógeno también pueden resultar del inadecuado tratamiento^(4,5). En ocasiones el notable incremento inmunológico ocasiona una respuesta inflamatoria intraocular importante denominada síndrome de recuperación inmune, que consiste en uveítis anterior y/o vitreítis⁽²¹⁾.

El diagnóstico diferencial de la RCMV se debe realizar con la retinocoroiditis por toxoplasmosis y con los procesos oclusivos de rama o vena central de la retina⁽⁸⁾.

Terapias retrovirales. Hasta 1995, el tratamiento para la infección por el VIH estuvo limitado a pacientes con enfermedad avanzada, debido a que pocos medicamentos estaban aprobados para su uso, pero ensayos clínicos prolongados fueron demostrando que la terapia combinada retarda significativamente al progresión de la enfermedad, mejora la calidad de vida y prolonga la supervivencia. Los análogos nucleosidos inhibidores de la transcriptasa reversa fueron las primeras

drogas utilizadas para el tratamiento de esta infección, actúan por inhibición competitiva de la transcriptasa reversa y existen 5 medicamentos aprobados para su utilización: zidovudina (AZT, ZDV), didanosina (ddl), zalcitabina (ddC), estavudina (d4T), lamivudina (3TC), abacavir y adefovir. Posteriormente aparecieron los análogos no nucleósidos inhibidores de transcriptasa reversa, que aunque difieren de los anteriores en estructura química, comparten semejante mecanismo de acción, inhibiendo la enzima viral esencial para la transcripción de ácido ribonucleíco (RNA) en DNA, interfieren con la actividad transcripcional de esta enzima uniéndose directamente y desencadenando actividad del sitio catalítico, existen 4 medicamentos de este tipo: nevirapina, delavirdina, loridine y efavirenz. Los inhibidores de las proteasas fueron aprobados por la FDA en 1996, han demostrado potencia y beneficios clínicos e inmunológicos independientemente en el estadio en que se encuentre el paciente, sus efectos son más dramáticos y sostenidos cuando se usan con inhibidores de la transcriptasa reversa, sus limitaciones consisten en la resistencia e intolerancia frecuentes, su mecanismo de acción consiste en inhibir la enzima que realiza la maduración final de los viriones infecciosos, el segundo mecanismo es impedir la sujeción de la proteína precursora (pp5) de la región del centro del virus, que también es un paso final de la maduración del virión. En esta clase de antivirales se encuentran el saquinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir, y el AB378⁽⁴⁹⁾.

Afortunadamente la HAART, que es un régimen multidroga, que emplea la combinación de fármacos con una potente acción antiretroviral, utilizando análogos nucleosidos y no nucleosidos, con un inhibidor de proteasas, lo que supone un bloqueo de la transcriptasa reversa e impide el clivaje de las poliproteínas gag y gag pol del virus, eleva el conteo de células CD4, disminuye la carga viral y de esta manera ha reducido la incidencia de esta retinitis un 55 a 95%^(5,25), así como sus recidivas. Al inicio de la década de los 80 esta retinitis se consideraba un diagnóstico premortem, ya que los pacientes tras su hallazgo tenían una supervivencia de 4 a 6 semanas. El 60% de los pacientes sometidos a HAART son respondedores inmunológicos⁽¹⁰⁾ y por lo tanto se reducen la incidencia de las infecciones oportunistas incluyendo la RCMV hasta un 30%, y una vez instalada la infección retiniana por CMV también es 30% menos probable una pérdida visual importante, debido a que reduce el riesgo del desprendimiento de retina y las recidivas, además de prolongar la supervivencia del paciente⁽⁵⁾. Cuando los pacientes mejoran su estado inmune, esta mejoría puede ser suficiente para el control de la infección oportunista, sobre todo cuando son áreas pequeñas o periféricas, sin la necesidad de tratamiento alguno anti-CMV o requerirse sólo la terapia de mantenimiento^(5,26). Algunos pacientes pueden experimentar la regresión de la infección pero de manera muy lenta, y si existe amenaza de pérdida visual, aún esperando que esta se resuelva con la sola acción de los medicamentos retrovirales, debe aplicarse también terapia anti-CMV específica para que la resolución sea más rápida^(4,5). Con la HAART se intenta la

restauración de células CD4 mayor a 200 células/mm³ en un periodo de 3 a 4 meses, se ha reportado la ganancia de 130 células CD4 en un lapso de 1 a 4 meses y la disminución de la carga viral 2 a 3 unidades logarítmicas, lo que reduce el riesgo de las infecciones oportunistas^(7,15,26). Algunos pacientes al responder al tratamiento antiviral y restaurar su defensas inmunitarias presentan el denominado síndrome de recuperación inmune⁽²⁰⁾.

Se han intentado varias líneas de tratamiento específicas para la RCMV, la elección del tratamiento depende la extensión y la localización de la enfermedad, así como de los efectos asociados a cada medicamento, la efectividad de los tratamientos previos utilizados y de su estado inmune. El mecanismo de acción en la mayoría de estos medicamentos consiste en la inhibición de la enzima DNA polimerasa del CMV⁽⁵⁾. Y Los medicamentos disponibles son el ganciclovir, valganciclovir, foscarnet, cidofovir y el fomivirsen⁽⁵⁾. Las infecciones oportunistas oculares del segmento posterior son manifestaciones de una enfermedad diseminada, por esta razón en algunos casos es preferido el uso de antimicrobianos o antivirales sistémicos que aquellos únicamente de acción local. Estos tratamientos son incapaces de erradicar completamente a los patógenos oportunistas en pacientes un sistema inmune inadecuado, por esto la estrategia de tratamiento en pacientes con inmunosupresión incluye 2 fases, una de inducción con altas dosis iniciales, seguida de una fase de mantenimiento, en donde se administran dosis pequeñas por largo tiempo^(4,5).

TRATAMIENTO ACTUAL DE LA RETINITIS POR CITOMEGALOVIRUS EN PACIENTES CON SÍNDROME DE INMUNODEFIENCIA ADQUIRIDA

El ganciclovir se ha usado por vía oral, intravenoso, intravítreo o implante. Es un análogo sintético de nucleótido guanosina, derivado del aciclovir. Su mecanismo de acción consiste en ser un inhibidor competitivo de la polimerasa del DNA viral, para lo cual es incorporado al virus para detener su replicación. La dosis intravenosa de inicio es de 5 a 7.5 mg/kg/dosis cada 12 horas por 14 a 21 días, con lo que se logra una concentración plasmática de 8.2 $\mu\text{g/ml}$ e intravítrea de 0.6 a 0.8 $\mu\text{g/ml}$, logrando una inactividad de la enfermedad retiniana en el 75 al 85% de pacientes durante este periodo⁽³¹⁾, el tiempo medio de progresión de la retinitis tratada con este medicamento, ha sido reportado en 47 a 104 días. La dosis de mantenimiento es de 5 a 10 mg/kg/día, por 5 a 7 días. Deben ajustarse las dosis en caso de insuficiencia renal cuando el aclaramiento de creatinina es menor de 1.6 ml/s. Los efectos adversos de ganciclovir consisten en mielosupresión, que ocasiona granulocitopenia, anemia y trombocitopenia, por lo que se recomienda la monitorización de la biometría hemática 2 a 3 veces por semana en la fase de inducción y 1 vez por semana en la fase de mantenimiento y se debe suspender el tratamiento si el conteo de neutrófilos es menor de 500 células/mm³ o el de plaquetas menor de 10,000 células/mm³. Se puede prevenir la mielosupresión usando conjuntamente factores de crecimiento hematopoyético como el regramostim, filgrastim, o factor estimulante de colonias granulocíticas (GCSF), que reduce el riesgo de neutropenia del 45% al 12.5%. También puede ocurrir nefrotoxicidad, fotoalergia o fototoxicidad.

El uso oral se recomienda de 3000 a 6000 mg/día divididos en 6 dosis, sugerido con las comidas, con lo que se logra una concentración plasmática de 1.2 $\mu\text{g/ml}$, ya que tiene una muy baja biodisponibilidad (6 a 9% aproximadamente)⁽⁴⁵⁾, no se logran concentraciones intravítreas, el tiempo de progresión de la retinitis con este medicamento es de 29 a 53 días, debe reducirse su dosis si la depuración de creatinina es de 1.16 ml/s, algunos autores prefieren su uso en la fase de mantenimiento a una dosis de 1000 mg/3 veces al día, después del uso del ganciclovir intravenoso⁽³¹⁾, o solo como profilaxis en pacientes con bajo conteo de linfocitos T CD4⁽¹⁸⁾, esta vía de administración tiene la desventaja de requerir la ingesta de 12 tabletas/día, lo que producen malestar gastrointestinal^(17,19,47), puede producir náusea y diarrea y deben realizarse también periódicamente determinación de electrolitos séricos y biometría hemática⁽³⁷⁾.

La administración intravítrea de ganciclovir consiste en el depósito de 400 μg , 2 o 3 veces a la semana por 2 a 3 semanas y después un mantenimiento de 1 vez por semana, requiriéndose un promedio de 6.6 inyecciones para la resolución, la cual se realiza generalmente en el consultorio bajo técnica aséptica y anestesia tópica a 3.5 mm del limbo con aguja fina. Y el implante consiste en la colocación vía pars plana y suturado a esclera de ganciclovir 4.5mg, con lo cual se consigue una liberación intravítrea continua del medicamento de 1-1.40 $\mu\text{g/hr}$ con una duración 6 a 8 meses^(17,30,32), se sugiere combinarlo con inyección intravítrea o sistémica ya sea vía oral o intravenosa, de 4500 mg/kg dividido en 3 dosis. Es más conveniente para el tratamiento de la RCMV

macular, porque reduce la frecuencia de recurrencias, sobre todo en pacientes con pobre respuesta a la HAART⁽⁴³⁾. Su ventaja es el tiempo más prolongado de acción que ofrece y que no ocasiona toxicidad sistémica, las desventajas del implante son la no resolución de la infección sistémica por CMV y que no hay efecto en el ojo contralateral. Las complicaciones de la aplicación del implante se presentan en el 12 a 22% de los pacientes e incluyen hemorragia vítrea, edema macular cistoídeo, membrana epiretiniana, endoftalmitis, cambios en el error refractivo y desprendimiento de retina, recurrencias ocurren hasta en el 32% de los pacientes, en tal caso el implante debe ser recambiado a los 5 a 7 meses, las recurrencias frecuentes pueden indicar resistencia al medicamento^(5,10,32).

El tratamiento profiláctico con ganciclovir, para la RCMV cuando ha sido recurrente o bilateral ha sido sugerido, pero aún es controversial, debido a que el costo beneficio y la toxicidad, han determinado que no debe usarse rutinariamente, además la resistencia al medicamento cuando es usado de manera preventiva también limita su uso, ya que con frecuencia el virus puede realizar mutaciones. Y se ha reportado una resistencia al ganciclovir en el 5 a 10% de los pacientes^(4,30,38).

El foscarnet puede ser administrado intravenoso o intravítreo, es un viroestático análogo de pirofosfato, actúa como un inhibidor no competitivo del DNA, RNA polimerasas y de la transcriptasa reversa. La dosis de inicio es de 60 a 90 mg/kg/dosis, intravenoso cada 8 horas por 14 a 21 días, y la dosis de mantenimiento consiste en 90 a 120 mg/kg/día, con lo

TRATAMIENTO ACTUAL DE LA RETINITIS POR CITOMEGALOVIRUS EN PACIENTES CON SÍNDROME DE INMUNODEFIENCIA ADQUIRIDA

que se logran concentraciones plasmáticas de 181 $\mu\text{g/ml}$ e intravítreas de 57 $\mu\text{g/ml}$ ⁽¹⁷⁾, se ha reportado un tiempo de progresión de la retinitis de 53 a 93 días. Se administra previa hidratación con 1000 ml de solución de cloruro de sodio para disminuir la toxicidad del medicamento, es recomendable realizar a los pacientes un monitoreo electrolítico especialmente de magnesio y calcio, e indicar suplemento oral de estos electrolitos, así como determinación de creatinina y hemoglobina 2 a 3 veces por semana durante la fase de inicio y una vez por semana durante la fase de mantenimiento, debe hacerse ajuste de dosis en caso de insuficiencia renal y debe suspenderse si se presenta creatinina sérica mayor a 2.8 mg/dl, o depuración de creatinina de 0.4 ml/min/kg, ya que el 30% de los pacientes desarrollan nefrotoxicidad, la neutropenia se presenta en el 14% de los pacientes, puede causar también náusea, irritabilidad y ulceración intestinal⁽¹⁷⁾.

La administración intravítrea se aconseja de 2400 $\mu\text{g}/2$ veces a la semana al inicio y el mantenimiento con 2400 $\mu\text{g}/1$ vez a la semana.

El estudio de las complicaciones oculares en SIDA conocido por sus siglas en inglés como SOCA, reportó que el foscarnet es igualmente efectivo que el ganciclovir pero existe más intolerancia y efectos adversos con el foscarnet. La resistencia al foscarnet se ha reportado en el 37% de los pacientes^(5,14,37).

El cidofovir es un análogo nucleótido acíclico, que inhibe selectivamente la DNA polimerasa viral, con lo cual se detiene la producción del DNA del CMV, es administrado intravenoso, se comienza

TRATAMIENTO ACTUAL DE LA RETINITIS POR CITOMEGALOVIRUS EN PACIENTES CON SÍNDROME DE INMUNODEFIENCIA ADQUIRIDA

con una dosis de 5 mg/kg una vez a la semana por 2 semanas, después una dosis de mantenimiento de 3 a 5 mg/kg cada 2 semanas, con lo que logran concentraciones plasmáticas de 25 $\mu\text{g/ml}$ ^(17,48), su administración resulta más espaciada, debida a su mayor vida media intracelular, en relación a los fármacos habituales. Debido a que el principal efecto adverso es la nefrotoxicidad se usa en combinación con probenecid 2g 3 horas antes de la infusión de cidofovir y 2 a 8 horas después de su aplicación y previa hidratación con 1 ó 2 litros de solución salina, con lo que se reduce el riesgo de toxicidad renal, por medio de la reducción de la secreción tubular del fármaco por inhibición competitiva. La presencia de nefrotoxicidad, se manifiesta principalmente como proteinuria y debe suspenderse su uso en caso de creatinina sérica mayor a 1.5 mg/dl, o depuración de creatinina menor a 55 ml/min, así como una determinación urinaria de proteínas mayor a 100 mg/dl. Otros efectos adversos del cidofovir incluyen la uveítis anterior no granulomatosa (iritis) en el 20% de los pacientes, lo cual puede ocasionar catarata y sinequias posteriores, se resuelve adecuadamente con esteroides tópicos, la hipotonía ocular se presenta en 6 a 14% de los pacientes, la presión intraocular se reduce hasta un 50% en relación al registro basal antes del tratamiento, generalmente se reporta en las 2 primeras dosis del fármaco, ya que con las sucesivas dosis se ha reportado estabilización⁽⁴³⁾, puede reducirse la incidencia de hipotonía si se administra probenecid 2g 3 horas antes y 1 g 2 a 8 horas después de la administración de cidofovir, la administración de ibopamina al 2% y dexametasona al 0.1% tópicas han sido usadas para la hipotonía severa

asociada a uveítis, y en casos extremos se ha usado la vitrectomía más taponamiento con aceite de silicón para tratar esta hipotonía, la neutropenia que se presenta en el 14% y la neuropatía periférica, aparecen generalmente a la semana de iniciada la infusión⁽⁴²⁾.

La inyección intravítrea de 20µg cada 5 a 6 semanas se ha reportado efectiva, con el riesgo de hemorragia vítrea, desprendimiento de retina y endoftalmitis. La resistencia al cidofovir se ha presentando en la misma frecuencia que para el ganciclovir y foscarnet^(5,40,41).

El fomivirsén es un oligonucleótido no inhibidor de las polimerasas, que retarda la transcripción genética del CMV uniéndose al RNA mensajero viral. Es un medicamento de segunda línea utilizado para el tratamiento de la RCMV refractaria a tratamiento y en pacientes que no toleran o tiene alguna contraindicación para el uso de los agentes anti-CMV descritos previamente. Es administrado por vía intravítrea y la dosis inicial es de 330µg semanales, por 2 semanas y el mantenimiento cada 4 semanas⁽⁴⁴⁾. Los efectos secundarios reportados son anormalidades electrofisiológicas retinianas, epitelopatía pigmentaria retiniana, maculopatía, iritis y aumento de la presión intraocular. Ha sido reportada resistencia⁽⁵⁾.

Generalmente la vía de administración de la mayoría de estos medicamento cuando se decide su uso intravenoso, se realiza por medio de un catéter venoso central, con la posible complicación de infección

del catéter, con un riesgo estimado de 1.26 a 1.46 personas infectadas por año. Posteriormente con riesgo de bacteremia o fungemia.

Y en el caso de la administración intravítrea existe el riesgo de catarata y desprendimiento de retina estimado en 27% a 6 meses, hipertensión ocular y endoftalmitis⁽⁵⁾.

El valganciclovir (clorhidrato de valganciclovir) conocido comercialmente como Valcyte, es un antiviral que fue autorizado por la (FDA) el 29 de marzo del 2001, está indicado para el tratamiento de la RCMV en pacientes con SIDA y para la profilaxis de la infección citomegalovírica en enfermedades inmunes o en el trasplante orgánico, para lo cual fue aceptado el 12 de septiembre del 2003. Es una prodroga del ganciclovir, con una modificación de la estructura del ganciclovir ya que contiene la condensación del grupo pseudo-5´OH con valina, convirtiéndose en un éster mono valyl (figura 2), se administra por vía oral, y se absorbe bien a nivel intestinal logrando una biodisponibilidad del 60% (10 veces más que el ganciclovir)⁽⁴⁷⁾, se hidroliza por medio de una enterasa intracelular, en las células de la mucosa intestinal y hepáticas y es convertido a ganciclovir, su mecanismo de acción consiste en la inhibición de la polimerasa del DNA viral por ser un análogo sintético de la 2-desoxigunosina, es sensible para CMV, herpes, varicela zoster y virus de la hepatitis B⁽⁴⁵⁾. Es igualmente efectivo que el ganciclovir intravenoso^(16,45), 900 mg de valganciclovir oral equivalen a 5 mg/kg de ganciclovir intravenoso. Su presentación es en comprimidos de 450 mg, se administra vía oral, se recomienda terapia de inducción con

TRATAMIENTO ACTUAL DE LA RETINITIS POR CITOMEGALOVIRUS EN PACIENTES CON SÍNDROME DE INMUNODEFIENCIA ADQUIRIDA

función renal normal de 900 mg 2 veces al día por 21 días, estimando una concentración plasmática de 0.5 mg/l y logrando una inactividad de la retinitis en el 72% de los pacientes durante este periodo, después se indica terapia de mantenimiento de 900 mg una vez al día, por una semana⁽⁴⁵⁾, se ha reportado una mejoría clínica en 3 a 4 semanas, y un tiempo de progresión de la retinitis de 130 a 160 días⁽⁴⁷⁾, se recomienda con la ingesta de alimentos para su mejor absorción, su excreción es renal en forma de ganciclovir por filtración glomerular y secreción tubular activa por lo que hay que realizar ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal, hemodializados e insuficientes hepáticos. Los efectos adversos incluyen granulocitopenia principalmente neutropenia (11%), anemia (8%) en especial si se administra en combinación con medicamentos como la zidovudina (AZT, retrovir), trombocitopenia (15%), que puede ocasionar como consecuencia infecciones bacterianas frecuentes (11%), fatiga (18%), sangrados (10%) como melena, hematuria y equimosis de fácil presentación, por lo que debe ser administrado con mucha precaución en pacientes con citopenia previas y pacientes con quimio o radioterapias, no debe ser administrado con conteo de neutrófilos menor de 500 células/mm³, conteo de plaquetas menor a 25,000 células/mm³, o anemia de 8 mg/dl. Otros efectos pueden incluir tos (6%), disnea (5%), fiebre (7%), edema de extremidades (21%), dermatitis (4%), diarrea (16%), palidez (5%), petequias (6%), cefalea (9%), insomnio (16%), náusea (8%), vómito (21%), pirexia (31%), distensión abdominal (6%), ascitis (9%), estreñimiento (20%), dolor abdominal (15%), lumbago o dolor lateral de la espalda (20%),

parestesias (9%), alteraciones electrolíticas (8%) e incremento de la creatinina sérica. Es recomendable realizar periódicamente biometría hemática y pruebas de funcionamiento renal, con una depuración de creatinina mayor a 60 ml/min se recomienda una dosis de 900mg, con depuración de 59 a 10 ml/min de 450mg y si hay menos de 10 mg/min no es recomendado⁽⁴⁶⁾. En estudios en animales causó cáncer, menor producción de esperma y defectos al nacimiento, por lo que no debe usarse durante el embarazo, ni lactancia, las mujeres bajo este tratamiento debe usar métodos anticonceptivos eficaces, y los hombres deben usar condón durante el tratamiento y cuando menos 90 días después del tratamiento, se recomienda no conducir, no manejar máquinas ni realizar otras actividades de peligro, durante el tratamiento. Tiene interacciones medicamentosas con imipenem, cilastatina, probenecid, zidovudina, didanosina, micofenolato de mofetilo, zalcitabina, estavudina, trimetropina, ciclosporina y fármacos mielosupresores. Se ha reportado resistencia vírica tras la administración prolongada, por selección de mutaciones. La principal ventaja del valganciclovir radica en que con la misma eficacia que el ganciclovir este no requiere el uso de un cateter venoso para ser administrado y por tanto se nulifican las complicaciones en cuanto a esta administración⁽⁵⁾, es un método simple y cómodo de tratamiento, ya que los pacientes sólo requieren tomar dos pastillas al día y permite una tratamiento a largo plazo, el impacto social y económico de este cambio de posología es especialmente relevante⁽⁴⁶⁾.

TRATAMIENTO ACTUAL DE LA RETINITIS POR CITOMEGALOVIRUS EN PACIENTES CON SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA

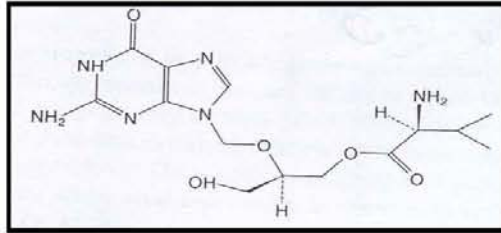


Figura 2. Estructura química del valganciclovir.

Otros agentes anti-CMV. No inhibidores de las polimerasas, que se encuentran en etapas tempranas de investigación son el tomeglovir, el 2-bromo-5,6-dicloro-1beta-D-ribofuranosyl benzimidazole, GW-275175X y el maribavir (benzamidavir)^(5,16).

Las estrategias de tratamiento para la RCMV en paciente inmunocomprometidos, dependen de varios factores tales como la presencia de enfermedad sistémica, las características, extensión y localización de la retinitis, el potencial de toxicidad, el estado inmune, hematológico y renal del paciente, costo, calidad de vida, el potencial de morbilidad por la administración de la droga y la preferencia del paciente⁽²⁷⁾. Hay algunos autores que al encontrar alguna lesión retiniana activa, para iniciar el tratamiento esperan de 2 a 4 semanas a evidenciar su progresión⁽²⁸⁾, sobre todo en pacientes con HAART y más aún en aquellos que muestran recuperación en el conteo de linfocitos T CD4. Como ya se mencionó para iniciar el tratamiento pueden ser utilizados medicamentos intravenosos como foscarnet, ganciclovir y cidofovir, intravítreos como el ganciclovir, foscarnet, cidofovir y fomvirsen o el implante de ganciclovir y orales como el valganciclovir, se recomienda

muy poco el ganciclovir vía oral, por su poca absorción, aunque algunos autores lo usan como terapia de mantenimiento, en pacientes que mejoran con 14 a 21 dosis de ganciclovir intravenoso. Hay algunos autores que prefieren la administración local (directamente en el ojo) y algunos otros solo la indican cuando existe intolerancia a las medicaciones orales o intravenosas, cuando no existe acceso intravenoso o cuando el tratamiento sistémico no es suficiente para el control de la RCMV⁽¹⁴⁾. Al iniciar el tratamiento la retinitis se estabiliza en la mayoría de los casos en 2 a 4 semanas. Las fotografías seriadas de fondo de ojo son indispensables para valorar la efectividad del tratamiento, y la presencia de reactivaciones. Cuando la retinitis se encuentra inactiva y el conteo de linfocitos T CD4 ha mejorado hasta cifras mayores de 200 células/mm³, entonces se puede decidir la suspensión de la terapia antiCMV, solo vigilando el buen manejo de la HAART⁽²¹⁾.

Para la evaluación clínica de la enfermedad se han utilizado como parámetros, el tiempo de progresión de la enfermedad (que se define como el tiempo en días en el que por control fotográfico se demuestra que el margen de la lesión retiniana avanza 750 micras)^(17,39), la agudeza visual, el campo visual y el control fotográfico mensual de fondo de ojo para definir la morfología, localización y tamaño de la lesión retiniana, con especial interés en el borde la lesión para identificar actividad, así como la aparición de nuevas lesiones⁽⁴⁾. La actividad de las lesiones se evalúa en base a los cambios en su localización y las características del

borde de la retinitis, una línea blanca marginal de cicatriz corioretiniana, entre la retina atrófica y la normal son características de inactividad. De esta manera la mejoría se manifiesta porque la línea divisoria de la lesión no tienen avance y el aspecto blanquecino de la retina disminuye, así como las lesiones hemorrágicas y la vasculitis.⁽²⁹⁾ El mayor tiempo de progresión debe interpretarse como una evolución lenta del avance de la retinitis, es decir una buena respuesta al tratamiento, que se relaciona generalmente con una elevación del conteo de CD4 mayor de 200 células/mm³ por lo menos de 3 meses, así como la reducción de la carga viral menor a 200 a 30,000 copias/ml, y la recuperación de la respuesta linfoproliferativa para CMV, que es una técnica empleada para evaluar los linfocitos T helper CD4 a agentes específicos, es una determinación más exacta y efectiva de la recuperación inmune linfoproliferativa específica para CMV⁽³⁹⁾.

Las recurrencias de la RCMV o la infección sistémica por CMV se presentan con una frecuencia del 29% con conteo de CD4 de 50 células/ μ l^(4,5). La reactivación de la enfermedad ocurre debido a que la concentración de la dosis de drogas antiCMV no es suficiente para erradicar completamente el virus intravítreo o retiniano, los intervalos más largos para recidivas se observan en uso de implantes de ganciclovir y los más cortos en el uso de ganciclovir por vía oral. También la reactivación se puede deber a resistencia al fármaco usado, se ha estimado 25% en caso de ganciclovir con 9 meses de tratamiento^(4,5), la terapia de mantenimiento prolongada para el CMV se

TRATAMIENTO ACTUAL DE LA RETINITIS POR CITOMEGALOVIRUS EN PACIENTES CON SÍNDROME DE INMUNODEFIENCIA ADQUIRIDA

asocia a resistencia del fármaco, debido a mutaciones en el gen UL97 y UL54^(4,5).

La profilaxis de la enfermedad por CMV, en pacientes con bajo conteo de CD4 es controversial, debido al efecto adverso de los medicamentos y al riesgo de la vía de administración en estos pacientes inmunodeprimidos⁽¹¹⁾, pero algunos autores proponen el uso de ganciclovir oral (3g/día) en aquellos pacientes con conteo de linfocitos T CD4 menor a 50 células/mm^{3(34,35)}, sin embargo otros consideran que el costo beneficio de su uso no lo justifica^(34,35,36).

Justificación

Debido a que la RCMV, frecuentemente cursa asintomática o con sintomatología muy discreta, en ocasiones indetectable por el paciente y es causa de destrucción retiniana irreversible, cuya historia natural ocasiona ceguera, la detección y tratamiento temprano de esta patología resulta muy importante para disminuir el daño retiniano y por tanto el riesgo de incapacidad visual, por lo cual se recomienda una revisión periódica en todos los pacientes portadores de SIDA, con especial interés en aquellos con bajo conteo de células T CD4, lo cual está íntimamente relacionado con actividad citomegalovírica. Se han intentado varias líneas de tratamiento para la RCMV con diferentes resultados anatómicos y funcionales, recientemente la FDA ha aprobado el uso de valganciclovir como una droga anti-CMV de administración oral para el tratamiento de pacientes inmunodeprimidos con esta patología, pero existe pocas series publicadas del resultado que ofrece esta terapéutica y por lo tanto la importancia de esta investigación radica en investigar la evolución de la RCMV bajo el efecto de este medicamento, ya que a diferencia de otros tratamientos este tiene como ventaja la ausencia de complicaciones importantes concernientes a la vía de administración intravenosa o intravítrea, además del mejor costo-beneficio que ofrece para estos pacientes.

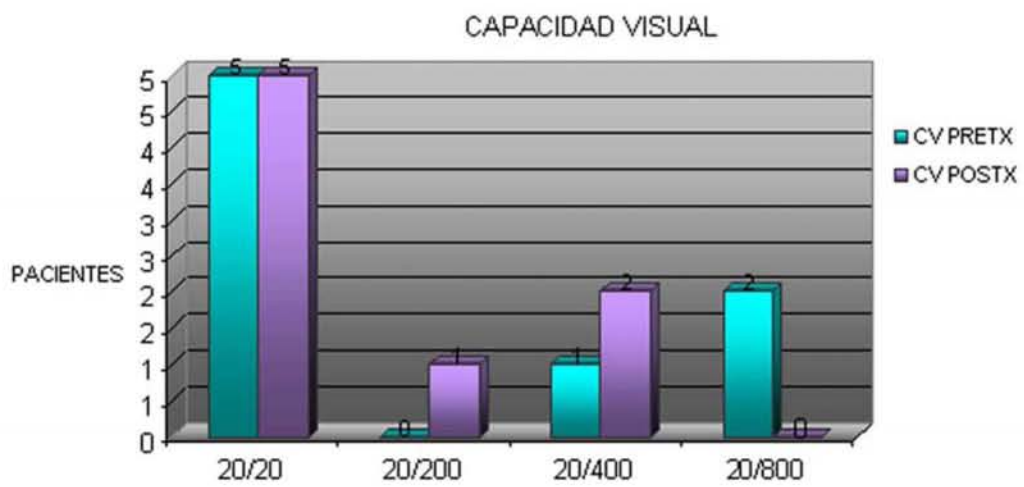
MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo, comparativo, longitudinal y experimental, en el que se incluyeron pacientes con RCMV activa y SIDA en HAART, con conteo de linfocitos T CD4 menor de 200 células/mm³, en el período comprendido de marzo a septiembre del 2004 y que previo consentimiento informado del procedimiento, aceptaron participar en el estudio. Se excluyeron pacientes con enfermedad sistémica u ocular (excepto ametropías) agregadas o que no aceptaran participar en el estudio. A todos los pacientes se les realizó una valoración oftalmológica inicial completa, incluyendo: evaluación de capacidad visual (CV) con cartilla de Snellen, biomicroscopía, fundoscopia y toma de fotos de fondo a color. Los pacientes fueron sometidos a terapia de valganciclovir 900 mg/día y se evaluó el resultado terapéutico a los días 15, 30, 60, 90 y 120, considerando el tiempo de evolución para la inactividad retiniana (con base en el tamaño, característica y definición de los bordes de lesión) por fundoscopia y fotos de fondo, la evolución visual cuantificada por cartilla de Snellen, así como también se documentó la presencia de complicaciones inherentes a la enfermedad o por la administración del medicamento. Se realizó análisis estadístico con medidas de tendencia central y dispersión, así como con prueba de T para grupos pareados.

RESULTADOS

En un periodo de 7 meses, se revisaron 420 pacientes con diagnóstico de SIDA, de los cuales 25 pacientes resultaron portadores de RCVM inactiva por HAART y se encontraron también 8 ojos de 6 pacientes con RCMV activa igualmente portadores de SIDA bajo terapia antirretroviral, los cuales fueron incluidos en el estudio, no eran portadores de ninguna otra enfermedad sistémica ni ocular (excepto ametropías), la edad media de los pacientes fue de 38.25 años, con un rango de 23 a 55 años, 6 pacientes cursaron con infección monocular y 2 pacientes tuvieron afección binocular, los pacientes tenían un tiempo de evolución del diagnóstico de seropositividad para el VIH de 39.63 meses en promedio, con un rango de 3 a 168 meses y un tiempo medio de tratamiento con HAART de 3.75 meses, con un rango de 1 a 12 meses, el conteo de células linfocíticas CD4 fue en promedio de 90.13 células/mm³, con rango de 14 a 200 células/mm³, la media de carga viral fue de 277,965.25 copias, con un rango de 400 a 1,200,000 copias. En cuanto a la sintomatología, 3 pacientes no refirieron ninguna manifestación ocular y la patología se encontró sólo por hallazgo, 2 pacientes manifestaron disminución visual y percepción de escotoma y un paciente refirió solo presencia de miodesopsias ocasionales, el tiempo de evolución de la sintomatología fue de un promedio de 1.63 meses, a la exploración oftalmológica 5 ojos presentaron CV de 20/20, 1 ojo de 20/400 y 2 ojos de 20/800 (gráfica 1), todos los pacientes tuvieron una valoración bajo biomicroscopía normal y la toma de presión intraocular también fue normal, 2 ojos presentaron afección en zona retiniana 1 de Holland

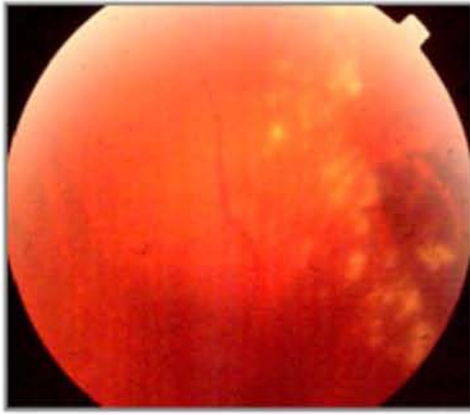
con involucro del área macular, 1 ojo presentó afección en zona 1 y 2 con alteración macular, 4 se mostraron con alteración en zona 2 exclusivamente y 1 en zona 3. La lesión en 6 ojos fue tipo granular y en 2 ojos fue tipo hemorrágica (ver fotos). Las características de las lesiones encontradas fueron las reportadas convencionalmente como tipo necróticas de bordes irregulares, edema, exudados algodonosos y hemorragias intraretinianas, las lesiones presentaron un tamaño en promedio de 3687.50 micras con un rango de 2500 a 6000 micras. Todos los pacientes tuvieron mejoría con el tratamiento de valganciclovir, mejorando sutilmente la sintomatología en aquellos que estaba presente, la CV inicial en los ojos registrados con 20/20 no se modificó hasta el final del seguimiento, el ojo con CV inicial de 20/400 mejoró su CV a 20/200 a los 30 días del seguimiento y se mantuvo así hasta el final del seguimiento, los 2 ojos con CV de 20/800 mejoraron su visión a 20/400 al día 30 de seguimiento, manteniéndose hasta el final del estudio (gráfica 1). La valoración fundoscópica y la revisión de fotografías de fondo de ojo mostró que las lesiones retiniana no tuvieron avance, disminuyó el edema, exudados retinianos y la vasculitis, haciéndose progresivamente necróticas cicatrizales y no aparecieron nuevas lesiones (ver fotos). El tiempo medio para la inactivación de la retinitis y de uso de valganciclovir fue de 5.38 semanas, con un rango de 4 a 7 semanas (gráfica 2). No se presentó ninguna complicación agregada y no hubo recurrencias hasta el final de seguimiento. El análisis estadístico de la capacidad visual con la prueba de T para grupos pareados, resultó no estadísticamente significativo ($p < 0.05$).



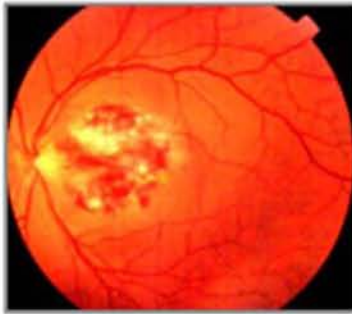
Gráfica 1. Capacidad visual.



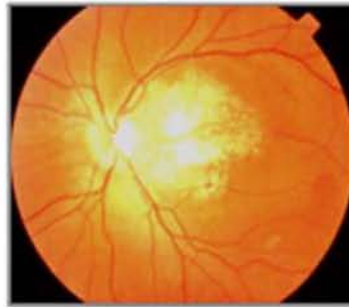
Gráfica 2. Tiempo de tratamiento con valganciclovir.



Paciente masculino, 32 años, SIDA 5 años, conteo de linfocitos T-CD4 50 células/mm³, asintomático, capacidad visual 20/20, retinitis por citomegalovirus zona III, tratado con valganciclovir 4 semanas.

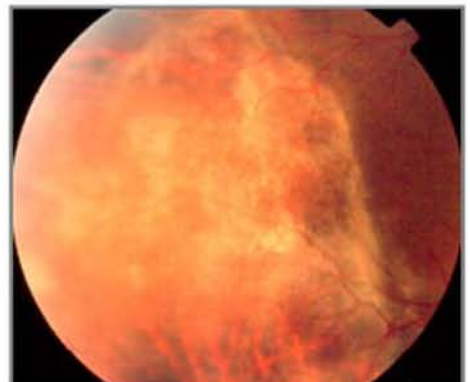
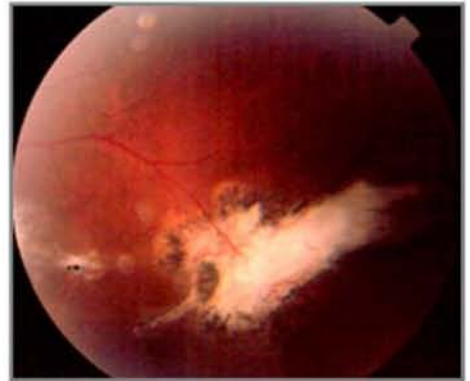
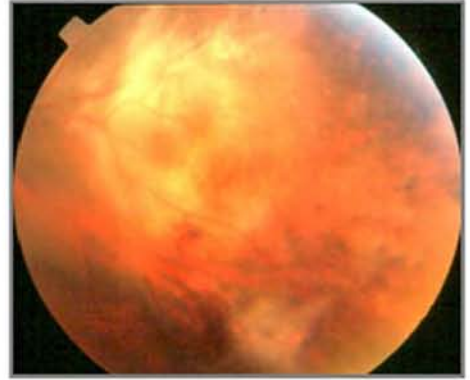
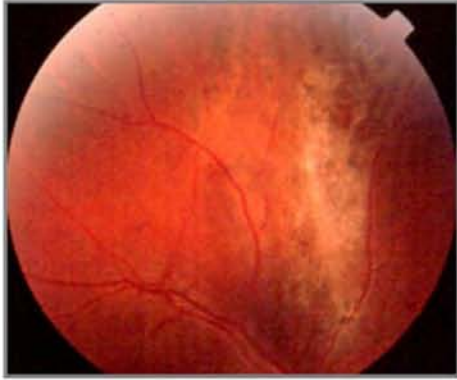


Fotos comparativas de fondo de ojo.



Paciente masculino, 21 años, SIDA 1 año, conteo de linfocitos T-CD4 150 células/mm³, disminución visual de 2 semanas y escotoma central, capacidad visual pretratamiento 20/800, postratamiento 20/200, retinitis por citomegalovirus zona I, tratado con valganciclovir 3 semanas.





Fotos de fondo de ojo. Retinitis por citomegalovirus.

DISCUSIÓN

Los pacientes incluidos en el estudio fueron pacientes portadores del SIDA con HAART, cursaban con un tiempo medio de inicio de la terapia retroviral de 3.75 meses, se ha reportado que con esta terapia se intenta la restauración de células linfocíticas CD4 mayor a 200 células/mm³ en un periodo de 3 a 4 meses y se ha publicado también la ganancia de 130 células CD4 en un lapso de 1 a 4 meses y la disminución de la carga viral 2 a 3 unidades logarítmicas, lo que reduce el riesgo de las infecciones oportunistas y las ya presentes las inactiva^(7,15,26), sin embargo los pacientes analizados probablemente son malos respondedores a la terapia retroviral o están en etapas iniciales de la recuperación inmune bajo el tratamiento y por estos motivos cursan con actividad retiniana citomegalovírica. Los pacientes fueron diagnosticados con RCMV principalmente por hallazgo oftalmoscópico ya que la mayoría de ellos no refería sintomatología, lo cual nos recuerda que la detección temprana de esta patología por exploración oftalmológica rutinaria, resulta muy importante para disminuir el daño retiniano y el riesgo de ceguera con el tratamiento oportuno. El valor promedio de la determinación de linfocitos T CD4 de los pacientes al ingresar al estudio fue de 90.13 células/mm³, lo que coincide con lo reportado en la literatura en cuanto al riesgo elevado que existe de esta infección retiniana oportunista en pacientes con conteo celular linfocítico menor a 100 células/mm³⁽¹⁹⁾, desafortunadamente no se pudo dar seguimiento a la determinación de estas células inmunológicas, por el

costo que representa para el paciente. La sintomatología de los paciente se presentó discreta, aunque como era de esperar en aquellos con afección en zona 1 retiniana se presentó importante afección en la agudeza visual y la recuperación de la visión con el tratamiento fue muy pobre ya que estos 3 pacientes solo recuperaron 2 líneas de visión, sin embargo la mayor importancia del tratamiento radica en que la afección retiniana no progresó ya que no se presentaron nuevas lesiones, las lesiones existentes no progresaron y evolucionaron a fase cicatrizal, así que los pacientes con afección en zona 2 y 3 no tuvieron evolución hacia alteraciones en zona 1 y de esta manera no se vio afectada la visión, en contraposición con la evolución natural de la enfermedad que ocasiona ceguera⁽²⁵⁾, la biomicroscopía fue normal en todos los pacientes desde el inicio hasta el final del seguimiento, sabemos que la valoración del segmento anterior generalmente es normal en estos pacientes ya que no se encuentran datos de proceso inflamatorio debido a la inmunosupresión presente⁽²⁷⁾. La inactivación de la lesiones valoradas por fundoscopia y fotos de fondo seriadas se logró en un tiempo promedio de 5.38 semanas, en la literatura se recomienda el uso de valganciclovir por 21 días como etapa de inicio, tiempo con el cual se logra la mejoría en el 75% de los pacientes y se sugiere 1 semana o más de mantenimiento dependiendo de la evolución de los pacientes⁽⁴⁷⁾, lo cual se acercó al tiempo del tratamiento de los sujetos en estudio, es importante mencionar que no se presentaron complicaciones y no hubo recurrencia de la enfermedad hasta el final del seguimiento. De esta manera los resultados inducen a pensar que el tratamiento con

TRATAMIENTO ACTUAL DE LA RETINITIS POR CITOMEGALOVIRUS EN PACIENTES CON SÍNDROME DE INMUNODEFIENCIA ADQUIRIDA

valganciclovir debe ser el tratamiento de primera elección para la RCMV en pacientes con SIDA, ya que a diferencia de otros tratamientos este tiene como ventaja la ausencia complicaciones concernientes a la vía de administración, además del de mejor costo-beneficio que ofrece.

Sin embargo cabe mencionar que los pacientes estudiados son un grupo selecto beneficiado por los servicios de salud del Gobierno del Distrito Federal, que les permite tener acceso a las terapia antivirales, no obstante existe un gran número de pacientes con dichos padecimientos a quienes se les imposibilita el manejo adecuado de su enfermedad por no contar con servicios médicos que les proporcionen estas terapias.

CONCLUSIONES

En el presente estudio se realizó una revisión de los tratamientos actuales para la RCMV en pacientes con SIDA y se valoró el resultado que ofrece el último medicamento aprobado por la FDA para esta patología. Los resultados evidencian que estos pacientes inmunocomprometidos a pesar de estar sometidos a una multiterapia retroviral, cuando tiene un conteo de linfocitos T CD4 menor a 200 células/mm³ efectivamente tienen un mayor riesgo de infecciones oportunistas, como es el caso de la RCMV, por otra parte esta patología generalmente cursa asintomática y es frecuente que el diagnóstico se realice por la valoración oftalmológica rutinaria, encontrando como hallazgo las lesiones retinianas.

La conclusión principal del estudio es que el tratamiento de la RCMV con valganciclovir ofrecen la resolución de esta enfermedad de manera satisfactoria, ya que esta droga inactiva la lesiones retinianas, impide su avance y de esta manera se logra preservar la visión de los pacientes e intervenir en la historia natural de la enfermedad para evitar la ceguera, además no requerir largas terapias de mantenimiento en contraposición a otros tratamientos, por otro lado la vía de administración del medicamento evita muchas complicaciones en este tipo de pacientes y los efectos adversos son bien tolerados, por lo que pensamos que este medicamento es el tratamiento más adecuado actualmente para este tipo de pacientes.

**TRATAMIENTO ACTUAL DE LA RETINITIS POR CITOMEGALOVIRUS EN PACIENTES CON SÍNDROME
DE INMUNODEFIENCIA ADQUIRIDA**

Sin embargo sabemos que la muestra estudiada es muy pequeña y que se requieren más estudios para seguir evaluando la efectividad y seguridad de este medicamento.

REFERENCIAS

-
- (1) Susan Lewallen, Paul Courtright. HIV and AIDS and the Eye in Developing Countries. Arch Ophthalmol. 1997; 115: 1291-1295.
 - (2) Douglas A. Jabs, Baltimore. Acquired Immunodeficiency Syndrome and the Eye. Arch. Ophthalmol. 1996; 114: 863-865.
 - (3) William G. Hodge, Stuart R. Seiff, et al. Ocular Opportunistic Infection Incidences among Patients Who Are HIV Positive Compared to Patients Who Are HIV Negative. Ophthalmology. 1998; 105: 895-900.
 - (4) William G Hodge, Stuart R Seiff. Ocular Opportunistic Infection Incidences Among Patients Who Are HIV Positive Compared to Patients Who Are HIV Negative. Ophthalmology. 1998; 5: 895-899.
 - (5) Tamara R Vrabec. Posterior Segment Manifestations of HIV/AIDS. Survey Of Ophthalmology. 2004; 1-19.
 - (6) Oleal JL. Nuevo Horizonte en la Terapia del SIDA. Arch Soc Esp Oftalmol. 2003; 1-2.
 - (7) John Bartlett. Tratamiento del HIV/SIDA. Medscape. 2003; 1036-1046.
 - (8) Hector Fierro-Gossman. Retinitis por Citomegalovirus. Gac Méd Méx. 2000; 133:6, 607-608.
 - (9) Albert W, Laura C. Coleson, et al. Mesuring Visual Function and Quality of Life in Patients With Cytomegalovirus Retinitis. 1996; 114: 841-847.
 - (10) Douglas A. Jabs. Cytomegalovirus Retinitis and the Evolving AIDS Epidemic. The Journal of retinal and vitreous diseases. 1998; 18:5, 395-397.

**TRATAMIENTO ACTUAL DE LA RETINITIS POR CITOMEGALOVIRUS EN PACIENTES CON SÍNDROME
DE INMUNODEFIENCIA ADQUIRIDA**

-
- (11) Donald R. Hoover, Yun Peng, et al. Occurrence of Cytomegalovirus Retinitis After Human Immunodeficiency Virus Immunosuppression. *Arch Ophthalmol.* 1996; 114: 821-827.
- (12) Rebeca F. Sison, Gary N. Holland, et al. Cytomegalovirus Retinopathy as the Initial Manifestation of the Acquired Immunodeficiency Syndrome. *American Journal of Ophthalmology.* 1991; 112: 243-249.
- (13) Sharon Fekrat, James P Dunn. Cytomegalovirus Retinitis in HIV-Infected Patients With Elevated CD4 Counts. *Arch Ophthalmol.* 1995; 11: 113-118.
- (14) Robert E. Engstrom, Gary N. Holland. Local Therapy for Cytomegalovirus Retinopathy. 1995; 120: 376-385.
- (15) Ruiz Moreno, Ferrer Novella, et al. Evolución de la Retinitis por Citomegalovirus con las Diferentes Terapias Antirretrovirales en Nuestro Hospital. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2001; 76: 397-402.
- (16) Vincent C. Emery Aycan F, et al. Focus on New Drugs in Development Against Human Cytomegalovirus. *Drugs.* 2002; 62:13, 1853-1888.
- (17) Mark A. Jacobson. Treatment of Cytomegalovirus Retinitis in Patients With the Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Drug Therapy.* 1997; 337:2, 105-112.
- (18) Michel A. Polis, Henry Masur. Promising New Treatments for Cytomegalovirus Retinitis. *JAMA.* 1995; 273:18, 1457-1459.
- (19) Henry Masur, Scott M. Whitcup, et al. *Annals of Internal Medicine.* 1996; 125:2, 126-134.
- (20) Douglas A. Jabs, Mark L. Van Natta, et al. Characteristics of Patients with Cytomegalovirus Retinitis in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy. *Ophthalmol.* 2002; 133: 48-61.

**TRATAMIENTO ACTUAL DE LA RETINITIS POR CITOMEGALOVIRUS EN PACIENTES CON SÍNDROME
DE INMUNODEFIENCIA ADQUIRIDA**

-
- (21) Scott M Whitcup. Cytomegalovirus Retinitis in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy. JAMA. 2000; 283:5, 653-656.
- (22) Mark A Jacobson, Michael Zegans. et al. Cytomegalovirus Retinitis After Initiation of Highly Active Antiretroviral Therapy. The Lancet. 1997; 349: 143-1445.
- (23) Mitchel M. Youle. Cytomegalovirus Retinitis After Initiation of Highly Antiretroviral Therapy. The Lancet. 1997; 350: 588-590.
- (24) Andonegui Navarro J, Aldamiz-Etxebarria. Retinitis por Citomegalovirus Tras Terapia Antirretroviral Altamente Activa: A propósito de un caso. Arch Soc Esp Oftalmol. 2002; 78:12, 647-49.
- (25) J. Brian Reed, Ivan R. Schwab. Regression of Cytomegalovirus Retinitis Associated With Protease Inhibitor Treatment in Patients With AIDS. American Journal of Ophthalmology. 1997; 124: 199-205.
- (26) Brian Reed, Jonathan W Briggs, et al. Highly Active Antiretroviral Therapy-Associated Regression of Cytomegalovirus Retinitis. Long-Term Results in a Small Case Series. Retina, The Journal of Retinal and vitreous diseases. 2001; 21:4, 339-343.
- (27) Richard J. Whitley, Mark A. Jacobson. Guidelines for the Treatment of Cytomegalovirus Diseases in Patients With AIDS in the Era of Potent Antiretroviral Therapy. Recommendations of an International Panel. Arch Intern Med. 1998; 158: 957-969.
- (28) Scott M. Whitcup, Eric Fortín. Therapeutic Effect of Combination Antiretroviral Therapy on Cytomegalovirus Retinitis. JAMA. 1997; 277:19, 1519-150.
- (29) Gary N. Holland. Treatment of Cytomegalovirus Retinopathy with Ganciclovir. Ophthalmology. 1997; 94: 815-823.

**TRATAMIENTO ACTUAL DE LA RETINITIS POR CITOMEGALOVIRUS EN PACIENTES CON SÍNDROME
DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA**

-
- (30) Daniel F. Martín, James P. Dunn. Use of the Ganciclovir Implant for the Treatment of Cytomegalovirus Retinitis in the Era of Potent Antiretroviral Therapy: Recommendations of the International AIDS. Society-USA Panel. 1999. 127; 329-339.
- (31) W. Lawrence Drew, David Ives, et al. Oral Ganciclovir as Maintenance Treatment for Cytomegalovirus Retinitis in Patients With AIDS. N. Engl J Med. 1995; 333: 615-620.
- (32) David C. Much, Daniel F. Martin. Treatment of Cytomegalovirus Retinitis With A Sustained Release Ganciclovir Implant. 1997; 337: 83-90.
- (33) E. Frances Bowen, Pauline Wilson. et al. Cytomegalovirus Retinitis in AIDS Patients: Influence of Cytomegaloviral Load on Response to Ganciclovir, Time to Recurrence and Survival. AIDS. 1996; 10: 1515-1520.
- (34) Stephen A. Spector, George F. McKinley. Oral Ganciclovir For The Prevention Of Cytomegalovirus. Disease in Persons With AIDS. N Engl J Med 1996; 334: 1491-1497.
- (35) Carol L. Brosgart, Thomas A. Louis. A randomized. Placebo Controlled Trial of The Safety and Efficacy of Oral Ganciclovir for Prophylaxis of Cytomegalovirus Disease in HIV-Infected Individuals. AIDS. 1998; 12: 269-277.
- (36) David N. Rose, Henry S. Sacks. Cost-Effectiveness of Cytomegalovirus Disease Prevention in Patients with AIDS: Oral Ganciclovir and CMV Polymerase Chain Reaction Testing. AIDS. 1997; 11: 883-887.
- (37) The Studies of Ocular Complications of AIDS Research Group in Collaboration with the AIDS Clinical Trials Group. Foscarnet-Ganciclovir Cytomegalovirus Retinitis Trial. Ophthalmology. 1994; 101: 1250-1261.
- (38) Douglas A. Jabs, Dunn. Cytomegalovirus Retinitis and Viral Resistance. Arch Ophthalmol. 1996; 114: 809-814.

**TRATAMIENTO ACTUAL DE LA RETINITIS POR CITOMEGALOVIRUS EN PACIENTES CON SÍNDROME
DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA**

- (39) The Studies of Ocular Complications of AIDS Research Group in Collaboration with the AIDS Clinical Trials Group. Assessment of Cytomegalovirus Retinitis. Clinical Evaluation vs Centralized Grading of Fundus Photographs. Arch. Ophthalmol. 1996; 114: 791-805.
- (40) Leonard S. Dirsch, Fernadon Arévalo. Intravitreal Cidofovir Treatment of Cytomegalovirus Retinitis in Patients With Acquired Immune Deficiency Syndrome. Ophthalmology. 1995; 102: 533-543.
- (41) Firas M. Rahhal, Fernando Arévalo. Treatment of Cytomegalovirus Retinitis with Intravitreal Cidofovir in Patients with AIDS. Ann Intern Med. 1996; 125: 98-103.
- (42) Jacob P. Lalezari, Robert J. Stagg, et al. Intravenous Cidofovir for Peripheral Cytomegalovirus Retinitis in Patients with AIDS. Ann Intern Med. 1997; 126: 257-263.
- (43) Martínez De La Casa, Matilla Rodero, et al. Complicaciones oculares por Cidofovir Intravenoso en el Tratamiento de la Retinitis por Citomegalovirus. Arch Soc Esp Oftalmol. 2001; 6:4, 213-20.
- (44) Douglas A. Jabs, Paul D. Griffiths. Fomivirsen for the Treatment of Cytomegalovirus Retinitis. American Journal Of Ophthalmology. 2002; 33:4, 552-555.
- (45) Monique Curran, Stuart Noble. Valganciclovir. Drug. 2001; 61:8, 1145-1150.
- (46) Marisel Segarra-Newnham, Martha Salazar. Valganciclovir. A New Alternative for Cytomegalovirus Retinitis in Human Immunodeficiency Virus-Seropositive Individuals. Pharmacotherapy. 2002; 22:9, 1124-1128.
- (47) Daniel F. Martin, Juan Sierra Madero. A controlled trial of Valganciclovir as Induction Therapy for Cytomegalovirus Retinitis. N Engl J Med. 2002; 346: 15, 1119-1126.

**TRATAMIENTO ACTUAL DE LA RETINITIS POR CITOMEGALOVIRUS EN PACIENTES CON SÍNDROME
DE INMUNODEFIENCIA ADQUIRIDA**

-
- (48) Parenteral Cidofovir for Cytomegalovirus Retinitis in Patients with AIDS: The HPMPC Peripheral Cytomegalovirus Retinitis Trial. American College of Physicians. Ann Intern Med. 1997; 26: 264-274.
- (49) Zavala Trujillo, Gorbea Robles. Manejo del Paciente con VIH/SIDA. Manual Practico. Corporativo intermédica, S. A. de C. V.

**TRATAMIENTO ACTUAL DE LA RETINITIS POR CITOMEGALOVIRUS EN PACIENTES CON SÍNDROME
DE INMUNODEFIENCIA ADQUIRIDA**

ANEXO 1

COSENTIMIENTO INFORMADO

Tratamiento actual de la retinitis por citomegalovirus en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

Fundación Hospital Nuestra Señora de la Luz. Departamento de Uvea. Clínica Condesa (Programa de salud VIH/SIDA del Gobierno del Distrito Federal).

Responsables: Dra. Norma Citlali Lara Molina.
Dr. Ellery López Star.
Dr. Francisco Martínez Castro.

Esta forma puede contener palabras que no entienda, cualquier duda solicite al médico que le explique la información necesaria.

Propósito del estudio: determinar la evolución que ofrece el tratamiento con valganciclovir en la retinitis por citomegalovirus en pacientes con SIDA.

Participación: La participación del paciente es voluntaria, puede rehusar o abandonar el estudio en cualquier momento y continuar recibiendo la atención médica.

La atención será gratuita.

TRATAMIENTO ACTUAL DE LA RETINITIS POR CITOMEGALOVIRUS EN PACIENTES CON SÍNDROME DE INMUNODEFIENCIA ADQUIRIDA

Duración de la participación: 6 meses.

Procedimiento del estudio. Evaluación oftalmológica del paciente, se incluirán en el estudio los pacientes portadores de SIDA y retinitis por citomegalovirus. Se indicará tratamiento vía oral del valganciclovir 900 mg/2 veces al día (2 tabletas cada 12 horas). Y se evaluará al pacientes al los días 15, 30, 60, 90 y 120 de iniciado el tratamiento, realizando valoración oftalmológica y toma de fotografías de fondo de ojo.

Riesgo: No existe ninguna complicación con el uso de este medicamento ya que es un tratamiento aprobado por la FDA. Pero si pueden presentarse efectos adversos tales como: anemia, fatiga, sangrados, tos, dificultad para respirar, fiebre, edema de extremidades, cefalea, insomnio, diarrea, nausea, vómito, distensión abdominal, estreñimiento y dolor abdominal. Cualquier efecto secundario durante el estudio debe hacerlo saber a su médico.

Recomendaciones: en mujeres uso de métodos anticonceptivos eficaces y en hombres deben usar condón durante el tratamiento y cuando menos 90 días después del tratamiento, se recomienda no conducir, no manejar máquinas ni realizar otras actividades de peligro durante el tratamiento.

Beneficios: con el uso del medicamento se inactiva la retinitis por citomegalovirus en el 90% de los pacientes. Además de que nos ayuda a proporcionar información a cerca de la seguridad y efectividad del valganciclovir en esta patología.

Tratamientos alternativos: Existe la aplicación intravenosa, intravítrea o la colocación quirúrgica de implantes con otros medicamentos antivirales.

**TRATAMIENTO ACTUAL DE LA RETINITIS POR CITOMEGALOVIRUS EN PACIENTES CON SÍNDROME
DE INMUNODEFIENCIA ADQUIRIDA**

Para más información a cerca de los derechos como sujeto de investigación, puede contar al: Comité de Investigación y Ética de la Fundación Hospital Nuestra Señora de la Luz. IAP. Ezequiel Montes # 135. Delegación Cuauhtemóc, 06030. México, D.F. Teléfono 55462081.

Nombre del paciente: _____

Firma

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Protocolo: Tratamiento actual de la retinitis por citomegalovirus en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

Fundación Hospital Nuestra Señora de la Luz. Departamento de Uvea.

Responsables: Dra. Norma Citlali Lara Molina.
Dr. Ellery López Star.
Dr. Francisco Martínez Castro.

Nombre: _____

Número de caso: _____

Edad: _____

Sexo _____

Teléfono: _____

Fecha de ingreso: _____

Tiempo de diagnóstico de SIDA: _____

Tiempo de HAART: _____

Conteo de linfocitos CD4: _____

Padecimiento actual: _____

TRATAMIENTO ACTUAL DE LA RETINITIS POR CITOMEGALOVIRUS EN PACIENTES CON SÍNDROME DE INMUNODEFIENCIA ADQUIRIDA

Ojo afectado: _____

Capacidad visual: OD: _____
OI: _____

Biomicroscopía:

Características de fotos del fondo de ojo:

Tipo de lesión retiniana: _____

Zona retiniana afectada: _____

Ingreso: _____

Día 15: _____

Día 30: _____

Día 60: _____

Día 90: _____

**TRATAMIENTO ACTUAL DE LA RETINITIS POR CITOMEGALOVIRUS EN PACIENTES CON SÍNDROME
DE INMUNODEFIENCIA ADQUIRIDA**

Día 120: _____

Tiempo de tratamiento con valganciclovir: _____

**TRATAMIENTO ACTUAL DE LA RETINITIS POR CITOMEGALOVIRUS EN PACIENTES CON SÍNDROME
DE INMUNODEFIENCIA ADQUIRIDA**
