

DEPARTAMENTO DE OFTALMOLOGIA  
FACULTAD DE MEDICINA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE MADRID

RETINITIS POR CITOMEGALOVIRUS EN PACIENTES  
CON  
EL SINDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA.  
TRATAMIENTO CON GANCICLOVIR INTRAVITREO

Autor: JUAN JACOBO GONZALEZ GUIJARRO  
Licenciado en Medicina y Cirugía

Director: PROF. JOSE FERNANDEZ - VIGO  
Catedrático de Oftalmología  
Universidad de Extremadura



UNIVERSIDAD DE EXTREMADURA

FACULTAD DE MEDICINA  
CÁTEDRA DE OFTALMOLOGÍA

PROF. J. FERNÁNDEZ-VIGO LÓPEZ  
CATEDRÁTICO DE OFTALMOLOGÍA

JOSE FERNANDEZ-VIGO, CATEDRATICO DE OFTALMOLOGIA DE LA  
UNIVERSIDAD DE EXTREMADURA.

CERTIFICA:

Que el presente trabajo del Licenciado D. JUAN JACOBO GONZALEZ GUIJARRO, presentado para optar al Grado de Doctor en Medicina y Cirugía, bajo el título "RETINITIS POR CITOMEGALOVIRUS EN PACIENTES CON SIDA: TRATAMIENTO CON GANCICLOVIR INTRAVITREO", ha sido realizado bajo mi dirección y considero que reúne las condiciones necesarias para ser defendido ante el Tribunal correspondiente.

Y para que conste lo firmo en Badajoz, a veinte de Febrero de mil novecientos noventa y cinco.



UNIVERSIDAD  
COMPLUTENSE DE MADRID

HOSPITAL CLINICO DE SAN CARLOS  
DEPARTAMENTO DE CIRUGIA II  
(ESPECIALIDADES QUIRURGICAS)

FACULTAD DE MEDICINA

CIUDAD UNIVERSITARIA  
28040 MADRID

MARIA ROSA VILAS DIAZ, PROF. TITULAR Y DIRECTORA DEL  
DEPARTAMENTO DE CIRUGIA II, DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID.

CERTIFICA:

Que el trabajo de investigación presentado por D. JUAN JACOBO  
GONZALEZ GUIJARRO, titulado "RETINITIS POR CITOMEGALOVIRUS EN  
PACIENTES CON SIDA. TRATAMIENTO CON GANCICLOVIR INTRAVITREO",  
reune todas y cada una de las condiciones exigidas por Norma para la obtención del  
Grado de Doctor.

Y para que conste, lo firmo en Madrid, a veinte de Marzo de mil  
novecientos noventa y cinco.

Fd<sup>o</sup>. M. R. VILAS DIAZ  
DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO

Tanto el autor como el director de la presente tesis doctoral, no tienen interés comercial o personal por el antivírico ganciclovir.

A mi padre, ejemplo de fuerza de voluntad.

RESUMEN - SUMMARY	7
AGRADECIMIENTOS	11
INTRODUCCION	
Introducción histórica.	12
Retinitis CMV en pacientes inmunodeprimidos sin SIDA.	14
Retinitis CMV en pacientes con SIDA.	
Introducción.	18
Patogenia.	18
Epidemiología.	21
Clínica y diagnóstico.	22
Curso natural.	25
Complicaciones.	25
Tratamiento.	
Ganciclovir.	29
Parenteral.	30
Oral.	32
Intraocular.	33
Foscarnet.	35
Recidivas y resistencias.	36
Diagnóstico diferencial.	38
Estado actual de la retinitis CMV en el SIDA.	39
DEFINICION DEL ESTUDIO Y OBJETIVOS	43
PACIENTES Y METODOS	
Selección de pacientes y criterios de inclusión.	44
Preparación del ganciclovir intravítreo.	46
Técnica de administración intravítrea.	46
Dosificación.	47
Seguimiento periódico.	48

Parámetros de respuesta y recidiva durante el tratamiento.	49
Parámetros sistémicos de enfermedad y datos epidemiológicos.	49
Enfermedad extraocular por citomegalovirus.	50
Cultivos seriados.	52
Parámetros oftalmológicos.	54
Grupo control parenteral.	54
Tratamiento estadístico.	55

## RESULTADOS

Datos sistémicos y epidemiológicos.	58
Tratamiento de inducción.	65
Tratamiento de mantenimiento.	
Respuesta.	70
Recidivas.	73
Tipos de recidivas.	74
Tratamiento de las recidivas.	77
Seguimiento total.	78
Bilateralizaciones.	78
Extensión y localización de la retinitis.	83
Clínica.	86
Agudeza visual.	86
Seguimientos intermedios.	89
Seguimientos prolongados.	89
Curso natural.	90
Complicaciones del tratamiento intravítreo.	
Endoftamitis.	91
Hemorragia vítrea.	91
Desprendimiento de retina.	92
Neuropatía óptica.	92
Otras.	92
CMV extraocular.	
Previo o concomitante.	93
Durante el tratamiento.	94

CMV extraocular previo.	94
CMV extraocular de novo.	95
CMV extraocular total.	96
Aislamientos virales.	96
Supervivencia.	100
DISCUSION	105
CONCLUSIONES	127
APENDICE I: FOTOGRAFIAS	132
APENDICE II: ABREVIATURAS	139
BIBLIOGRAFIA	140

## RESUMEN

Con el fin de analizar la efectividad y seguridad del tratamiento con dosis intravítreas repetidas de ganciclovir para la retinitis por citomegalovirus (CMV) en pacientes con el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), 49 pacientes (ptes.) (71 ojos) fueron incluidos en un estudio prospectivo abierto no randomizado. Intentando además definir las características epidemiológicas y sistémicas así como la supervivencia, se recogen los parámetros habituales que las definen tanto de los tratados por vía intraocular como retrospectivamente, de un grupo control de 56 ptes. que recibieron terapia parenteral.

Aunque hasta en el 15 % (13 de 105) puede ser la primera infección oportunista, la retinitis CMV afecta a ptes. con un tiempo de evolución del SIDA cercano al año y con cifras de linfocitos  $CD_4 < 100/mm^3$  en el 96 % del total.

Para el tratamiento de inducción, la administración bisemanal de 200  $\mu g$  durante 3 semanas (s.) no ha sido más efectiva que la semanal de 400  $\mu g$  durante 4 s. , globalmente el 92 % de los ojos repondieron al tratamiento de inducción. Las respuestas totales (RT) (75%) tendían a ser más frecuentes en las infecciones menos extensas ( $P=0,15$ )

Durante el tratamiento de mantenimiento ininterrumpido con dosis semanales de 200  $\mu g$  de ganciclovir intravítreo y utilizando controles fotográficos no enmascarados, la mediana del intervalo libre de recidiva en 57 ojos (42 ptes.) fue de 28 s. siendo mayor en ojos con retinitis no emplazadas inicialmente en el polo posterior (zona 1) ( $P=0,06$ ), con RT ( $P=0,00003$ ), en los ptes. adictos a drogas por vía parenteral (ADVP) frente a los homosexuales (Hx). ( $P=0,07$ ) y en aquéllos con mayor duración del tratamiento con AZT ( $P=0,009$ ).

La agudeza visual (AV) media inicial fue  $0,7 \pm 0,3$  ( $n=67$ ), en el 60 % de los ojos la retinitis constituía un riesgo para la visión al localizarse inicialmente próxima a la zona 1 y en el 27 % afectaba al disco óptico y o la mácula. Tras un seguimiento medio de 18 s. (mediana 10 s.), el promedio de AV era  $0,5 \pm 0,4$ , el 65 % tenían lesiones en zona 1 y el 48 % afectación del disco y/o mácula. Estas cifras no se modificaron al analizar los ojos con seguimientos intermedios (mediana 18 s.  $n=35$ ) ó prolongados (mediana 48s.  $n=16$ ).

Al ser protocolizados la infección era bilateral en el 42 % de los ptes. y el 18 % (n=5) sufrieron bilateralización con una mediana de aparición de 6 s.

Las complicaciones secundarias a la administración intravítrea (13,4 %, n=9 ojos), la atrofia óptica (7,5 %, n=5) y la necrosis papilo-macular secundaria a la progresión de la retinitis (4,5 %, n=3), fueron las causas más frecuentes de disminución de AV en los 23 ojos (34 %) que la sufrieron durante el tratamiento.

La infección retiniana tardó 12 meses en progresar en un pte. (14 %) de los 7 que no recibieron tratamiento intraocular y no recidivó en uno (20 %) de los 5 a los que se les interrumpió. Ambos, con retinitis poco expresivas alejadas de la zona 1, tenían un elevado índice de Karnofsky y recibían terapia antirretroviral concomitante.

Tras 1487 dosis las complicaciones secundarias a la administración intraocular fueron: 5 endoftalmitis (0,33 % por dosis/7 % por ojo), 2 hemorragias vítreas (0,13 %/2,8 %), 2 desprendimientos de retina regmatógenos (0,13 %/2,8 %) y una neuropatía óptica (0,06 %/1,4 %).

El 12 % del total desarrollaron enfermedad extraocular de novo durante el tratamiento con una mediana de aparición de 20 s. La enfermedad extraocular, tanto previa o concomitante como de novo fue más frecuente en los ptes. con CD<sub>4</sub> más bajos (P=0,08) y en los Hx. ( P=0,037).

La mediana de supervivencia, desde el diagnóstico de la retinitis, de los tratados con terapia intraocular fue de 7 meses (n=42), superior (P=0,02) a los 5 meses del grupo control con tratamiento parenteral (n=49). Tanto en el primer grupo de pacientes/como en el grupo control, una menor edad (P=0,042 /0,036), un mejor índice de karnofsky (P=0,0025/0,00001), una mayor duración del tratamiento con AZT concomitante (P=0,00001/0,0002) y la ausencia de enfermedad extraocular previa o pareja a la retinitis (P=0,008/0,13), fueron factores relacionados con una mayor supervivencia. Los ptes. con RT tuvieron una mayor (P=0,000001) supervivencia (16 meses) que aquéllos con respuestas parciales (9 meses). La aparición de enfermedad extraocular de novo durante la terapia intraocular no influyó negativamente en la supervivencia.

## SUMMARY

In order to analyze the efficacy, tolerance and security of serial intravitreal ganciclovir administration for Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) related Cytomegalovirus (CMV) retinitis. Forty nine patients (71 eyes) were included in an open prospective non randomized study. Furthermore, trying to define the epidemiologic, systemic characteristics and the survival, the usual parameters that define them are recorded not only in these patients but also, in a retrospective fashion, in a control group of 56 patients who received intravenous antiviral treatment.

Although in up to 15 % (13/105) of patients suffered CMV retinitis as the first opportunistic infection, it usually appears 12 months after AIDS diagnosis, damaging seriously immunodepressed patients with 96 % of them having a CD<sub>4</sub> count lower than 100 mm<sup>3</sup>.

For induction treatment, the 200 µg dosage of ganciclovir given twice a week (w) for 3 ws, has not been more effective than the weekly 400 µg dosage for 4 ws. The smaller retinitis showed a trend (P=0,15) to a total response (TR).

During uninterrupted weekly intravitreal maintenance treatment with 200 µg dosage of ganciclovir and by means of unmasked retinal photographic controls, median time to relapse in 57 eyes of 42 patients was 28 ws, longer in those eyes with retinitis initially not located at the posterior pole (zone 1) (P=0,06), in those with a TR (P=0,00003), in the intravenous drug abusers (IDA) besides homosexual (Hx) patients (P=0,07), and in those patients with a longer concomitant antirretroviral (Zidovudine - AZT -) treatment (P=0,009).

The average initial visual acuity (VA) was 20 /30 ± 20/60 (n=67). CMV retinitis carried a serious visual risk in 60 % of eyes due to initial zone 1 location and furthermore in 27 % of eyes the optic disc and /or the macula were initially involved. After an average follow-up of 18 ws (median 10 ws) the average final VA was 20/40 ± 20/50 with 65 % of eyes having the retinitis posterior border located at zone 1 and 48 % of the total the optic disc and/or macula involved.

It should be noted that both initial/final VA and retinitis location findings, not changed when analyzing intermediate (35 eyes, median 18 ws) or long ( 16 eyes, median 48 ws) follow-up. At enrolment CMV retinitis was bilateral in 21 patients (42 %) and another 5 (18 %) suffered opposite eye infection (median time 6 ws) during intravitreal treatment. VA decreased in 23 eyes (34 %)

during follow-up, first due to serious intravitreal injection related complications (9 eyes, 13,4%), second to optic disc atrophy (5 eyes, 7,5 %) and third to papillo-macular bundle necrosis after retinitis progression (3 eyes, 4,5 %).

After 1487 dosages, injection related side effects included: 5 bacterial endophthalmitis (0,33 % per dosage / 7 % per eye), 2 vitreous hemorrhages (0,13 %/2,8 %), 2 rhegmatogenous retinal detachments (0,13 %/2,8 %), and one optic neuropathy (0,06 %/1,4 %).

Ten patients (12 %) developed (median time 20 ws) not previously diagnosed (new) non ocular CMV disease. Both previous or concomitant and new non ocular CMV disease were more frequent in Hx patients ( $P=0,037$ ) and in those with lower CD<sub>4</sub> counts ( $P=0,08$ ).

From CMV retinopathy diagnosis, median survival (7 months) in the intravitreal group (n=42) was longer than the 5 months found in the control group (n=49) ( $P=0,02$ ). In both groups (intravitreal/parenteral), younger patients ( $P=0,042/0,036$ ), better karnofsky score ( $P=0,0025/0,000001$ ), longer concomitant AZT therapy ( $P=0,00001/0,0002$ ) an lack of non ocular CMV disease ( $P=0,008 / 0,13$ ) were all factors that were associated with better survivance. A TR was also related with a longer survivance (median 16 months) than a partial one (9 months) ( $P=0,000001$ ). During intravitreous treatment, new diagnosed non-ocular CMV disease was not associated with a lower survivance.

## AGRADECIMIENTOS

No puedo dejar de plasmar mi gratitud a aquellas personas que han participado en mayor o menor medida en la elaboración de este trabajo, en especial a mis actuales y antiguos compañeros del Servicio de Oftalmología del Hospital de La Princesa de Madrid, y en particular a los doctores Cármen Carrasco Font, J. Antonio Gegúndez Fernández, Esther Ciancas Fuentes, Gemma Moral Matey por su desinteresada colaboración, y al Dr. Jose Manuel Lorenzo Díaz, jefe del servicio, por su ánimo y facilidades.

Debo recordar tanto la valiosa colaboración de Franciso Rodríguez Salvanes, en la elaboración y desarrollo del análisis estadístico, como la del Servicio de Farmacia del Hospital de la Princesa, a los que doy las gracias por su paciencia.

Mi especial gratitud por su inestimable ayuda a los doctores Jose Luis Olea del Hospital Son Dureta de Palma de Mallorca; Rosa María Polo y José Verdejo Ortés del Hospital Carlos III de Madrid y al director de la presente tesis, Pof. José Fernández-Vigo, sin los que probablemente este trabajo no se hubiera llevado a cabo.

No puedo terminar esta página de agradecimientos sin olvidarme del permanente apoyo de Mercedes, mi mujer.

# **INTRODUCCION**

## INTRODUCCION HISTORICA

Ha pasado casi un siglo desde que Ribbert <sup>1</sup> en 1904, describiera en cortes histológicos de riñón y glándulas salivares de niños recién nacidos las primeras lesiones patológicas características de la infección por citomegalovirus (CMV), como "células parecidas a protozoos". Goodpasture y Talbot <sup>2</sup> en 1921 postularon una etiología viral para lo que denominaron "la enfermedad de inclusión de la glándula salival". Más adelante Fuder y Wolbach <sup>3</sup> objetivaron células epiteliales aumentadas de tamaño conteniendo inclusiones intracitoplásmicas basófilas e intranucleares acidófilas, tras teñir con hematoxilina eosina cortes histológicos de distintos órganos pertenecientes a niños fallecidos por diferentes causas. Aquellos cambios histológicos eran similares a los producidos experimentalmente en las glándulas submaxilares del cobaya por un "virus filtrable".

Al final de la década de los 50, tres grupos de trabajo independientes <sup>4 - 6</sup> probaron que el CMV era el agente etiológico de la enfermedad por inclusión citomegálica en los seres humanos y pronto fue una causa bien conocida de infección retiniana en niños con enfermedad citomegálica congénita. <sup>7</sup>

Foester <sup>8</sup> en 1959 fue el primero en hacer una descripción clínico-patológica de la infección coriorretiniana por CMV en una mujer afecta de una uveítis unilateral de 2 años de evolución; 20 años más tarde, De Venecia et al. <sup>9</sup> describieron los hallazgos histopatológicos con el microscopio electrónico y los correlacionaron con el cuadro clínico.

En la década de los 60 Smith <sup>10</sup> comunicó el primer caso de infección retiniana en un adulto con un linfoma en el curso de una infección sistémica por CMV tras tratamiento inmunosupresor. Desde entonces y hasta los años 70 sólo se han descrito casos dispersos en pacientes con transplante renal. <sup>11, 12</sup> Actualmente con el uso cada vez más generalizado de fármacos inmunosupresores para el tratamiento de procesos neoformativos o para el control de los rechazos en trasplantes de órganos o de médula ósea, la frecuencia de la infección adquirida ha ido incrementándose de tal manera, que el CMV infecta hasta al 30% de los pacientes con transplante de médula y multiplica por dos la mortalidad de los mismos,<sup>13</sup> siendo además el responsable del 25 % de los fallecimientos en pacientes con transplante renal.<sup>14</sup>

Pero sin duda ha sido desde el comienzo de la epidemia del Síndrome de

Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), cuando este virus ha alcanzado un protagonismo tal que, actualmente es la causa más frecuente de infección viral oportunista severa en el curso de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH).<sup>15, 16</sup> Así la retinitis por CMV adquirida ha pasado de ser una infección rara a ser la infección ocular oportunista más frecuente en pacientes con SIDA<sup>17-30</sup> y la retinitis infecciosa más frecuente en la práctica hospitalaria diaria (datos no publicados).

## RETINITIS CMV EN PACIENTES INMUNODEPRIMIDOS SIN SIDA

El CMV es un herpes virus encapsulado formado por una cápside icosaédrica y un "core" de DNA de doble hélice; es ubicuo e infecta a la mayoría de la población en algún momento de su vida estimándose que al menos el 80 - 85 % de los adultos en la cuarta década, han tenido contacto con el virus.

En la transmisión de la infección citomegálica se han implicado diferentes vías como el contacto íntimo o próximo con individuos eliminando el virus por la orina, saliva, heces u otras secreciones; la trasmisión venérea; la exposición o contagio transplacentario, en el canal del parto o perinatal y por último, a través de una transfusión de hemoderivados o de la leche materna.<sup>31-35</sup>

Como todos los herpes virus, el CMV puede dar lugar a una primoinfección a una infección latente o una crónica persistente. La infección de un individuo inmunocompetente transcurre generalmente de forma benigna y es asintomática, (de aquí la alta incidencia de anticuerpos frente al virus en adultos) aunque ocasionalmente pueda dar lugar a un síndrome mononucleótico con anticuerpos heterófilos negativos. En cualquier caso el virus puede ser eliminado por la orina, la saliva, el semen o las secreciones cervicales durante meses o años tras la infección aguda, constituyendo un tipo de infección crónica persistente. En otras ocasiones es capaz de establecer un estado de infección latente, con su genoma persistiendo en el interior de las células sin que pueda ser detectado por los métodos de cultivos virales convencionales. Así años tras la primoinfección, el virus latente puede reactivarse y excretarse por los distintos fluidos corporales dando lugar a una infección crónica persistente; con frecuencia la inmunodepresión de tipo celular, origina el paso de una infección latente a otra activa.<sup>36</sup>

Aunque la infección sistémica adquirida en pacientes sanos muy rara vez se complica con infección retiniana no ocurre así en inmunodeprimidos, especialmente en aquéllos con déficit de la inmunidad celular como los transplantados o los afectados de neoplasias.<sup>40-42</sup> La neumonitis es con mucho (hasta el 89 % del total) la enfermedad viral más frecuente y severa en estos casos, seguida de lejos por la afectación de aparato gastrointestinal y de la retinitis con porcentajes similares que oscilan entre el 11- 16 %.

Se ha estimado que la retinitis CMV puede ocurrir hasta en el 2 % de los

pacientes con trasplante renal. 43, 44 .

El CMV suele infectar la retina tras una diseminación hematológica en el curso de una infección o reactivación viral sistémica; así además de existir clínica extraocular o sistémica acompañante, con frecuencia se puede demostrar evidencia serológica y/o virológica de infección citomegálica. 42

La infección congénita puede ocurrir a través de la placenta o en el canal del parto; en estos casos en la literatura anglosajona la incidencia de retinitis y atrofia óptica, varía entre el 5 y el 25 % (37-39). La infección neonatal no ha sido asociada a retinitis quizás como consecuencia de la inmunidad materna adquirida de forma pasiva. Sin embargo la transfusión de hemoderivados con títulos de anticuerpos frente al CMV superiores a 1/8 puede dar lugar a infección retiniana como también puede causarla el SIDA pediátrico.

El **aspecto oftalmoscópico** es bastante característico con infiltrados retinianos opacos blanco amarillentos acompañados con frecuencia de hemorragias y envainamientos vasculares de predominio venoso. En ocasiones otras manifestaciones oculares como la iridociclitis , la queratitis y la papilitis, pueden asociarse a la retinitis. 46-48 La infección progresa centrífugamente con un borde activo dejando tras de sí una retina adelgazada y, dependiendo de la reacción del epitelio pigmentario retiniano (EPR), desde una fina pigmentación punteada hasta acúmulos de pigmento más abigarrados. Sobre este área de retina adelgazada en ocasiones aparecen agujeros tróficos que pueden dar lugar, como complicación tardía e infrecuente (1 %), a un desprendimiento de retina regmatógeno (DR). 15, 45, 46, 49

El **curso natural** de la retinitis CMV en estos pacientes es variable tendiendo bien hacia la autorresolución, como consecuencia de una mejoría del estado inmunitario al bajar las dosis de fármacos inmunosupresores, o bien hacia la progresión hasta afectar en un tiempo variable (1-8 meses) la totalidad de la retina aunque se hayan descrito progresiones más rápidas o aceleradas. 46, 48 En algunos casos la retinitis progresa a pesar de haberse interrumpido o disminuido al máximo los fármacos inmunosupresores como consecuencia de una mayor inmunodepresión causada por el tipo de patología subyacente, no siendo infrecuente que en estos pacientes la infección generalizada por CMV sea la causa de fallecimiento. 42 Una vez cicatrizada hasta en 1/4 de los pacientes se produce recidiva o recurrencia de la retinitis en el curso de un empeoramiento del estado inmunitario. 46

**Anatomía patológica:** Las estructuras oculares que son más susceptibles de

ser infectadas por el virus son: la retina y el EPR. Cortes histológicos al microscopio óptico muestran una retinitis necrotizante hemorrágica afectando a todas las capas de la retina incluido el EPR; inicialmente la coroides subyacente no se ve lesionada, sin embargo según va progresando el cuadro en ocasiones se puede evidenciar una coroiditis difusa granulomatosa.<sup>51</sup> Las inclusiones en "ojo de buey" son características de la infección citomegálica y están formadas por células aumentadas de tamaño que adquieren una forma ovalada o reniforme y que contienen la tan característica inclusión viral intranuclear que es eosinófila tras la tinción con hematoxilina eosina.<sup>52</sup> Además de éstas se pueden encontrar inclusiones basófilas y/o eosinófilas en el citoplasma. Con el microscopio electrónico se ha demostrado que las inclusiones son partículas virales completas que se localizan en las células retinianas pigmentarias y endoteliales infectadas.<sup>53, 54</sup>

El diagnóstico de la infección retiniana, con frecuencia suele hacerse por la imagen oftalmoscópica tan sugerente aunque además, como ya se ha comentado, en estos pacientes con frecuencia existe evidencia de infección viral sistémica puesta de manifiesto en estudios serológicos (seroconversión), virológicos e incluso por la afectación de algún órgano de la economía.<sup>42, 48</sup> Rara vez es necesario recurrir a técnicas especiales como cultivos virales de humor acuoso y/o líquido subretiniano o incluso a la biopsia retiniana. En casos de duda exámenes oftalmológicos seriados en conjunción con una historia clínica cuidadosa permiten por regla general un correcto diagnóstico.

En cuanto al diagnóstico diferencial (que se abordará con más detalle cuando se analice la infección retiniana en el SIDA) hay que hacerlo con la infiltración leucémica y con el resto de las infecciones oculares oportunistas como la toxoplasmosis - que en ocasiones puede sobreañadirse<sup>55</sup> - o aunque mucho más raras con las retinitis por herpes simple o por varicela-zoster.

**Tratamiento:** generalmente al mejorar el estado inmunitario tras bajar las dosis de fármacos inmunosupresores, la retinitis deja de progresar y cicatriza.<sup>42, 48</sup> Sin embargo existen casos en los que a pesar de estas medidas la infección sigue progresando; en éstos se utilizaron, sin éxito, distintos fármacos antivirales como la vidaravina, el IDU, la trifluorotimidina, el alfa interferón y el aciclovir.<sup>42, 49, 56-58</sup>

En los años 80 un nuevo fármaco derivado del aciclovir, el ganciclovir, comenzó a utilizarse para tratar las infecciones sistémicas graves que amenazaban la vida del paciente y/o las retinitis potencialmente cegadoras,

cuando no se podía disminuir la terapia inmunosupresora.<sup>43, 44, 59</sup>

Estudios no controlados en pacientes inmunodeprimidos sin SIDA, han demostrado que la infección retiniana responde adecuadamente al tratamiento con ganciclovir y que generalmente no se precisa un tratamiento de mantenimiento. Sin embargo la necesidad o no de éste ha de venir dada por la respuesta, así en casos en los que se evidencie progresión tras el tratamiento inicial, sí parece prudente mantener una terapia más prolongada a dosis más bajas. Una vez conseguida la desaparición de la retinitis tanto en las series consultadas, <sup>43, 44</sup> como en mi experiencia personal en un paciente con trasplante cardíaco (datos no publicados), parece más prudente una vigilancia periódica que un tratamiento de mantenimiento prolongado, como se precisará irremediablemente en el SIDA.

# RETINITIS POR CMV EN PACIENTES CON SIDA

## INTRODUCCION

Desde que la morbi-mortalidad de las infecciones por *Pneumocystis Carinni* (PCP) pulmonares ha disminuido como consecuencia de su temprano diagnóstico y tratamiento, el CMV ha ganado importancia en el SIDA llegando a ser la infección viral oportunista más frecuente e importante. Se ha estimado que la prevalencia de la enfermedad órgano específica por CMV en estos pacientes es del orden del 40 % con un claro predominio de la infección retiniana (más del 75 % del total), seguida muy de lejos de la gastrointestinal y pulmonar entre otras. <sup>20, 60</sup> Curiosamente estos porcentajes son justamente lo contrario de lo que ocurría en pacientes inmunodeprimidos sin SIDA, en los que la enfermedad retiniana era bastante más infrecuente. Se desconoce la causa de esta preponderancia de la retinitis pero puede que en parte se deba a la bien conocida dificultad para establecer la prevalencia de la enfermedad órgano específica extraocular por CMV en la infección VIH.

Lo que sin embargo es bien conocido, desde la primeras descripciones de las manifestaciones oftalmológicas en la infección VIH, es que la retinitis CMV es la infección ocular oportunista más frecuente en el SIDA así como la causa más frecuente de ceguera por sus devastadoras consecuencias. <sup>17,30,34</sup>

## PATOGENIA

La infección subclínica por CMV es muy frecuente en la infección VIH, tanto es así que hasta el 100% de los pacientes homosexuales (Hx.) infectados, tienen evidencia serológica de infección citomegálica activa y más del 50 % eliminan dicho virus en la orina o en el semen. Es más, hasta el 19 % del total de los pacientes con infección VIH tienen cultivos positivos para CMV, porcentaje que se incrementa según progresa el curso de aquélla llegando hasta el 42 % de viremias positivas cuando las cifras de linfocitos CD<sub>4</sub> caen por debajo de 100/mm<sup>3</sup>. <sup>60, 61, 64</sup>

Es conocida la dificultad para diagnosticar la enfermedad extraocular por CMV en el SIDA, ya que no todos los pacientes con aislamiento viral tisular y/o con viremia y/o viruria tienen enfermedad citomegálica, pues muchas veces un

cultivo positivo puede indicar una simple colonización o por el contrario una infección masiva; por ejemplo el diagnóstico de la neumonitis debe hacerse a través de biopsia tisular con evidencia histológica de daño inducido por el virus (efecto citopático), la detección del antígeno o del ácido nucleico viral en el tejido es otra alternativa.<sup>61, 62</sup> A diferencia de lo que ocurre en el SIDA, en otras inmunodepresiones, la enfermedad retiniana casi siempre acontece en el curso de una infección sistémica y/o acompañando a una enfermedad órgano específica en algún otro órgano de la economía.<sup>42, 48</sup>

El cultivo viral en los pacientes con SIDA y retinitis CMV varía entre el 49 y el 100 % de aislamientos en orina y ronda el 75 % en sangre.<sup>24, 64</sup> En estudios clínicos el porcentaje de enfermedad extraocular al diagnóstico de la retinitis oscila entre el 17 y el 43 %<sup>23, 26, 58</sup> siendo en mi experiencia del 28 %.<sup>65</sup>

Todos estos datos hacen pensar que según progresa la inmunodepresión, se van creando condiciones óptimas para que bien una infección citomegálica de novo, una reactivación de la misma o bien una infección crónica activa, se transformen en enfermedad órgano específica. Aún así parece claro que en el SIDA, no siempre la retinitis se acompaña de enfermedad citomegálica órgano específica extraocular (o bien no se es capaz de diagnosticarla), aunque existan cultivos o aislamientos virales positivos; esta idea será una cuestión a tener en cuenta a la hora de decidirse por un tratamiento intraocular o sistémico como se analizará más adelante.

Aunque la retinitis CMV parece ser consecuencia de la invasión viral por vía hemática en el curso de una infección sistémica, no se puede descartar otros mecanismos patogénicos como la reactivación local, muy característica de las infecciones por los virus de la familia herpes. Otras vías de acceso al ojo, como a través del nervio óptico desde el SNC parecen actualmente descartadas.<sup>66</sup>

Estudios histológicos sugieren que el CMV invade la retina probablemente a través de una barrera hematorretiniana rota o dañada y no secundariamente a la infección de las células endoteliales de la microcirculación retiniana como parece ocurrir en otras inmunodepresiones, aunque haya recogido en la literatura algún caso aislado de retinitis CMV en el SIDA con aislamiento viral en las células endoteliales.<sup>8, 22, 38, 46, 67</sup> Este daño en la microcirculación retiniana, traducido en la clínica por la aparición de lo que se ha denominado microangiopatía retiniana relacionada con el SIDA o microangiopatía SIDA, parece ser producido por el depósito de inmunocomplejos circulantes (generalmente elevados en estos pacientes)<sup>68</sup> o por la liberación local de

substancias citotóxicas.<sup>69</sup> Aunque inicialmente, se quiso implicar a la infección de las células endoteliales retinianas por el VIH, <sup>70</sup> estudios más recientes han demostrado que esta infección no ocurre con tanta frecuencia como para explicar la alta incidencia de exudados algodonosos y retinitis CMV.<sup>66</sup>

En resumen, Pepose et al.<sup>22</sup> postulan un mecanismo dinámico relacionando el depósito de inmunocomplejos con el daño en la microcirculación retiniana la subsiguiente isquemia y la formación de exudados algodonosos; así posteriormente en el curso de una viremia, el CMV podría invadir la retina (y demás estructuras oculares) atravesando una barrera hematorretiniana dañada. Según va progresando la infección VIH se hacen más frecuentes tanto el porcentaje de aislamientos positivos en sangre para CMV como la presencia de microangiopatía retiniana, pues probablemente si se realizaran estudios angiográficos a todos los pacientes con infección VIH se vería que los daños en la microcirculación son más frecuentes y difusos que los evidenciados por la oftalmoscopia, llegando su prevalencia en estudios histológicos casi al 100 %. Puede que la conjunción de estos factores explique la alta incidencia de retinitis CMV en estadios avanzados del SIDA y aunque es una teoría patogénica atractiva y aceptada, en la clínica, no todas las retinitis vienen precedidas o acompañadas de microangiopatía, ni ésta es más frecuente en pacientes con retinitis CMV. <sup>65, 71</sup>

Todavía no están claros los mecanismos que influyen o favorecen la aparición de la retinitis CMV y aunque los mencionados factores locales y sistémicos deben jugar un papel patogénico, hasta la fecha, el único factor predisponente demostrado es un estado inmunitario severamente dañado reflejado por unas cifras de CD<sub>4</sub> en muchos casos, inferiores a 50/mm<sup>3</sup>, <sup>72</sup> pues ni la presencia previa de microangiopatía ni el aislamiento viral en sangre de forma repetida (incluso con técnicas específicas como la PCR) <sup>73</sup> se han mostrado eficaces como factores coadyuvantes para un diagnóstico temprano.

## EPIDEMIOLOGIA

El ojo no refleja el gran espectro de infecciones oportunistas que sufren estos pacientes en el resto de la economía, pues en él predomina con mucho la retinitis por CMV siendo la infección ocular oportunista más frecuente. Su incidencia en la literatura anglosajona varía dependiendo de las series consultadas oscilando entre el 15 y el 52 % de los pacientes adultos<sup>17-26, 72</sup> y el 5 % de los niños.<sup>74</sup> En España los porcentajes en series de manifestaciones oftalmológicas son más bajos moviéndose en un rango entre el 7 y el 14 %; <sup>27-30</sup> recientemente, en un estudio retrospectivo multicéntrico del grupo GEMU (Grupo Español Multicéntrico para el estudio de las Uveitis) sobre las manifestaciones oftalmológicas en el SIDA, <sup>75</sup> se ha descrito que hasta el 12 % de los pacientes tenían retinitis CMV; este porcentaje es sensiblemente inferior a la prevalencia estimada en los Estados Unidos de Norteamérica (EEUU) que ronda el 25 %.

Estos porcentajes, sin embargo, hay que interpretarlos con cautela debido a las diferencias entre el diseño de los estudios (la mayoría retrospectivos) y al sesgo originado por la procedencia de la mayoría de los pacientes de servicios de oftalmología de referencia, que puede falsamente elevar la prevalencia de la retinitis CMV; además, esta diferencia puede deberse entre otras cosas, a la diferente prevalencia de los microorganismos oportunistas y de los grupos de riesgo entre España y los EEUU. Este último aspecto es controvertido, pues aunque inicialmente se creía que la retinitis era más frecuente en pacientes Hx., <sup>71</sup> diferentes autores no han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la prevalencia de esta infección retiniana entre los diferentes grupos de riesgo. <sup>24, 25, 65</sup>

La retinitis CMV afecta a pacientes con un estado de la infección VIH muy avanzado severa e irreversiblemente inmunodeprimidos, tanto es así que casi el 100 % tiene unas cifras de linfocitos CD<sub>4</sub> por debajo de 100/mm<sup>3</sup> y el 80 % por debajo de 50/mm<sup>3</sup>. <sup>61, 65, 72</sup> Es más, en los primeros años de la epidemia del SIDA la retinitis CMV era considerada como un evento preterminal con supervivencias desde su diagnóstico de pocas semanas.<sup>18</sup> Según fue mejorando el entendimiento y el manejo de la infección VIH, esta idea inicial aunque sólo de manera parcial ha cambiado, pues a pesar del aumento de la supervivencia y aún a falta de estudios comparativos, sí parece que aquélla es menor en estos pacientes no llegando a superar los 47 meses desde el diagnóstico de SIDA,

mientras que la probabilidad acumulada de supervivencia mayor de 4 años para homosexuales varones es mayor del 20 %. <sup>76,77</sup>

La retinitis es una infección que reúne criterios de diagnóstico de SIDA por el CDC (Centers for Disease Control) de Atlanta <sup>78,79</sup> y hasta en el 15 % de los casos es la enfermedad diagnóstica y definitiva del mismo (criterios de 1987), en estos pacientes se ha descrito un peor pronóstico vital asociado a una mayor inmunodepresión. <sup>25, 62, 65, 81, 82</sup> Se ha estimado que aproximadamente entre el 1,8 y el 3 % de los pacientes con SIDA la sufrirán como primera manifestación de la enfermedad y que menos del 1% de los infectados por el VIH, desarrollarán una retinitis CMV como manifestación inicial del SIDA en los primeros 7 años de la infección. <sup>80</sup>

Aunque en un pequeño porcentaje de pacientes la retinitis CMV sea el evento definidor de SIDA, por regla general se diagnostica en estadios avanzados de la infección VIH con intervalos desde el diagnóstico de SIDA que oscilan entre 9 y 15 meses. <sup>65, 77, 82</sup> Este intervalo parece ser que no se ha modificado significativamente según han ido pasando los años desde las primeras descripciones, es decir: la retinitis por CMV no está apareciendo antes en el curso del SIDA, lo que podría sospecharse por el incremento de la supervivencia confirmando la idea inicial de que la retinitis CMV es una enfermedad propia de los estadios avanzados de la infección VIH. <sup>77</sup>

## CLINICA Y DIAGNOSTICO

Dependiendo de las series, al diagnóstico de la retinitis, hasta el 84 % de los pacientes son sintomáticos, <sup>65, 83, 84</sup> consultando por: disminución de agudeza visual (AV), defectos campimétricos y/o miodesopsias. Los más observadores suelen darse cuenta antes de la existencia de pequeñas miodesopsias periféricas facilitando un diagnóstico más temprano; sin embargo hay pacientes como los drogadictos activos en los que hasta que la agudeza visual central no se ha afectado no acuden a la consulta apareciendo en estos, no tan infrecuentes casos, retinitis extensas con gran riesgo de ceguera a pesar del tratamiento.

El que la retinitis sea o no sintomática depende además de su localización, así pequeñas lesiones en media o extrema periferia pueden no dar síntomas hasta que no aumentan de tamaño. Cuando inicialmente afectan a la papila o la mácula dan lugar a una pérdida de AV temprana generalmente grave e irreversible. <sup>83, 85</sup>

La retinitis es bilateral al diagnóstico hasta en el 63 % de los casos, en las primeras descripciones la mayoría de los pacientes sin tratamiento antivírico parenteral y afectación unilateral sufrían (sin especificar tiempo) afectación del ojo adelfo, cosa que no ocurría con los que eran tratados.<sup>65, 82, 86, 88</sup> Sin embargo, en trabajos más recientes se ha puesto en evidencia que, a pesar del tratamiento parenteral, y con seguimientos medios de 4 y 17 meses, hasta un 15 % y un 77 % respectivamente de los pacientes sufrían bilateralización de la retinitis (sin que se especifique el tiempo).<sup>82, 84</sup> Este porcentaje de infección bilateral inicial no es diferente al de las retinitis en otras inmunodepresiones distintas al SIDA.

El aspecto oftalmoscópico es bastante característico y por regla general diagnóstico, muy parecido o similar al de otras inmunodepresiones, aunque con un menor grado de inflamación. Con frecuencia se trata de unos infiltrados retinianos blanco amarillentos más o menos confluentes, de aspecto y apariencia granular que pueden ser únicos o múltiples y de tamaño variable dependiendo de la evolución. Generalmente presentan un patrón perivascular con envainamientos venosos que cuando son muy manifiestos pueden dar un patrón característico denominado angeitis en escarcha.<sup>89-91</sup> En el seno del infiltrado se aprecian oclusiones vasculares tanto arteriales como venosas aunque muchas veces son sólo evidenciables con angiografía fluoresceínica (AFG).

Aunque no siempre aparecen, la presencia de hemorragias retinianas (en astilla o redondeadas) en el seno del infiltrado y/o en los bordes, le dan un aspecto típico y característico que se ha denominado patrón en “queso batido con tomate.” En ocasiones puede existir en el vítreo una reacción celular que casi nunca oculta el fondo e incluso signos de uveitis anterior como consecuencia de un “spillover” o derrame de la inflamación vítreo-retiniana. Más infrecuente, aunque he tenido la oportunidad de ver y tratar varios casos (datos no publicados), es la aparición de iridociclitis más llamativas que incluso pueden dar lugar a sinequias posteriores en el curso de una retinitis activa y extensa dejada sin tratamiento.

La retinitis va progresando de una manera centrífuga con una línea de avance en forma de opacificación o borde activo blanco amarillento de límites mal definidos; a la vez en el interior del infiltrado inicial se produce un aclaramiento y un adelgazamiento del mismo dependiendo el aspecto oftalmoscópico final de la reacción del EPR subyacente; así mientras que

algunas zonas de retina pueden aparecer normales, otras lo hacen o con una fina pigmentación moteada o con acúmulos de pigmento más abigarrados . En estas zonas, donde la retina está muy adelgazada y escasamente adherida, aparecen con frecuencia agujeros tróficos de difícil visualización que pueden dar lugar a un DR hasta en el 29 % de los casos. <sup>92, 93</sup>

En el interior de estas cicatrices a veces se producen depósitos cálcicos de aspecto blanco-nacarado y bordes irregulares que se pueden confundir con restos de retinitis activa; <sup>94</sup> con frecuencia los vasos retinianos aparecen exangües estrechados como hilos transparentes.

Otros signos bastante característicos de la retinitis cicatricial y que de nuevo hay que diferenciarlos de áreas de retinitis activas (por su ausencia de progresión en el tiempo) son: la gliosis retiniana y la persistencia en el borde de avance de la retinitis (tras el tratamiento parenteral) de un infiltrado blanquecino formado por células previamente infectadas por el virus pero no reemplazadas por gliosis y que mantiene su configuración normal; recientemente Keefe et al.<sup>95</sup> han descrito esta forma atípica de cicatrización hata en el 9 % de sus pacientes.

Se han descrito dos formas clínicas, en ocasiones superpuestas , de retinitis CMV en el SIDA: la primera, periférica, poco expresiva con una apariencia granular poco edematosa y escasamente hemorrágica; y la segunda, localizada próxima al polo posterior mucho más florida mostrando todas las características típicas ya mencionadas. <sup>15, 18, 96</sup>

En la práctica muchas veces se encuentran superpuestas y es más, algunos autores creen que la aparición de una u otra puede deberse al diseño de los trabajos, así en estudios prospectivos con exámenes oftalmoscópicos repetidos a pacientes asintomáticos predominarían las formas periféricas y en retrospectivos las retroecuatoriales. <sup>23</sup> Para otros las periféricas predominarían en mejores estados inmunitarios y viceversa.<sup>97,98</sup>

## CURSO NATURAL

No hay demasiados datos sobre la evolución espontánea de la retinitis CMV en el SIDA, pero se cree que prácticamente la totalidad (94 %) de los casos que no son tratados progresan invariablemente hacia la invasión total de la retina.<sup>24</sup> Por regla general esta progresión ocurre lentamente necesitando alrededor de 1 mes para duplicar o triplicar su tamaño.<sup>67, 99</sup> Hasta la fecha no se ha descrito ninguna regresión espontánea de la retinitis CMV en el SIDA, aunque sí hay publicados casos aislados de progresión más lenta,<sup>100</sup> de atenuación e incluso desaparición de los infiltrados durante el tratamiento con zidovudina (AZT), como consecuencia de una probable mejoría del estado inmunitario.<sup>67, 101-104</sup>

Se debe considerar pues a esta infección retiniana como una grave amenaza para la visión y como tal iniciar el tratamiento inmediatamente tras su diagnóstico pues cuanto antes se reduzca su tamaño, y sabiendo de una futura segura recidiva, más tardará en afectar estructuras vitales de la retina. Incluso algunos autores piensan, aunque no lo han podido demostrar, que un tratamiento temprano retrasaría la aparición de un DR complicando la evolución; <sup>93</sup> sin embargo no está tan claro si en las pequeñas lesiones periféricas monolaterales el tratamiento ha de ser inmediato o puede retrasarse hasta que se produzca avance hacia el polo posterior.

## COMPLICACIONES

Sin duda la más temida y frecuente es la caída de la AV tanto periférica como central originada por cualquiera de las siguientes complicaciones, muchas veces a pesar del tratamiento:

### 1- AFECTACION PAPILAR.

Al diagnóstico, y dependiendo de las series, hasta el 14 % de los pacientes sufren afectación del disco óptico, porcentaje que se incrementa hasta alcanzar al 50 % de los mismos durante el curso de la infección retiniana, en ocasiones a pesar del tratamiento. <sup>82-84</sup>

Gross <sup>83</sup> describe dos tipos de afectación papilar: el más frecuente (70 %) el tipo I, en el que el disco se infecta como consecuencia de la progresión de una retinitis próxima, cursa con una buena visión acompañándose de defectos

campimétricos altitudinales; el tipo II (30 % del total) en el que el CMV afecta primariamente la papila tratándose de una papilitis propiamente dicha, se caracteriza por una buena agudeza inicial que decae a pesar del tratamiento asociando con frecuencia un defecto pupilar aferente. En ocasiones ambas pueden complicarse con una obstrucción de rama venosa o arterial. <sup>84</sup> La atrofia óptica se produce generalmente en el tipo II y también puede acontecer tras una retinitis extensa sin afectación directa del disco óptico a pesar del tratamiento. <sup>105</sup> En raras ocasiones el CMV infecta al nervio óptico causando una neuritis óptica acompañada o no de papilitis. <sup>85</sup>

## 2 - DESPRENDIMIENTO DE RETINA

Se ha estimado que la probabilidad acumulada de DR tras un año de evolución de la retinitis CMV es del 50 % e incluso complica al ojo adelfo entre el 47-67 % de los casos. <sup>93 106, 107</sup>

Aún no están claramente establecidos los factores que pueden influir en la aparición del DR, se ha descrito mayor frecuencia en casos de retinitis extensas (> del 50 % de la retina) y/o de localizaciones anteriores; por otra parte no está muy clara la influencia de una mayor o menor actividad de la retinitis, ni el papel que juegan los antivíricos pues aunque inicialmente se creía que su uso favorecía el DR, <sup>86, 92</sup> Jabs et al. <sup>93</sup> han apuntado que un tratamiento temprano disminuiría el porcentaje de los mismos.

Estos DR por regla general, son de difícil manejo pues se afectan grandes extensiones de una retina muy adelgazada con múltiples agujeros de localización posterior asociando generalmente diversos grados de vitreorretinopatía proliferativa (VRP); por todo ello los mejores resultados anatómicos (70-100 % de éxitos) con un aceptable porcentaje (0-30 %) de recidivas, se han obtenido con vitrectomía, aceite de silicona y endoláser generalmente sin necesidad de cerclaje escleral. El prolongado taponamiento que permite la silicona sin limitaciones para la deambulación, así como la escasa manipulación requerida junto con la brevedad de la técnica, hacen que la morbilidad añadida por la cirugía sea aceptablemente baja, sobre todo en estos pacientes con estadios de SIDA muy evolucionados. Los procedimientos extraesclerales se han utilizado en casos de DR más localizados y periféricos, en los que incluso el uso de gas con fotocoagulación con láser o crioterapia puede ser suficiente. <sup>92, 93, 105, 106, 108, 109</sup>

En casos con corta esperanza de vida, con afectación del nervio óptico del haz papilo macular o de la fijación por la propia retinitis, la contraindicación para la cirugía del DR asociado es evidente.

A pesar de estos buenos resultados anatómicos la agudeza visual final suele ser bastante descorazonadora, debido generalmente a que se trata de retinitis extensas muchas veces afectando la mácula o la papila, que suelen progresar tras la cirugía del DR si este no ha recidivado antes.

El porcentaje de DR en la retinitis CMV en pacientes con SIDA es sensiblemente superior al de otras inmunosupresiones que ronda el 2 %, <sup>45, 46, 49</sup> debido probablemente al mejor control y sobre todo a la menor duración de la infección generalmente sin recidivas que favorecen el aumento del tamaño del área de retina necrótica incrementando la probabilidad de aparición de agujeros tróficos.

Aunque más infrecuentes y en ocasiones de difícil diferenciación, los desprendimientos serosos (DRS) se sitúan junto a un foco de retinitis activa y con frecuencia tienden a afectar el área macular originando una disminución de AV que revierte cuando lo hace aquel tras el tratamiento antivírico.

### 3 - AFECTACION MACULAR

Es conocida y no muy bien entendida la tendencia de la retinitis CMV a respetar la fijación en su avance tanto fuera como dentro del SIDA, <sup>46</sup> en estos pacientes es realmente infrecuente la localización inicial de la infección en el área macular. <sup>100</sup> Esta zona puede verse afectada, cuando la retinitis se localiza en sus proximidades como ya se ha comentado, por un DRS o bien por depósitos blanco amarillentos brillantes que con el tiempo se reabsorben pero que pueden originar disminución de la AV al menos de forma transitoria.

### 4 - OTRAS

Diferentes complicaciones más infrecuentes han sido descritas en la literatura como son: la iritis persistente (5 %) <sup>110</sup> y la catarata (2,5 %). <sup>84</sup>

Con tratamiento parenteral, recientemente se ha puesto de manifiesto que según ha ido aumentando la supervivencia de los pacientes con retinitis CMV, también se ha ido incrementando el porcentaje de complicaciones como consecuencia de un mayor número de recidivas con el consecuente riesgo de DR y/o de afectación del área macular y/o del disco óptico y por lo tanto lógicamente cada vez será mayor el número de pacientes con baja visión.

Así con seguimientos largos (promedio 30 semanas) se han descrito agudezas iguales o inferiores a 20/70 (0,2) en casi el 80 % de los pacientes, y hasta la mitad de los que tenían seguimientos mayores (promedio 60 semanas) perdían la proyección de la luz.<sup>84</sup>

## TRATAMIENTO

Pronto desde el inicio de la epidemia del SIDA se dispuso de fármacos antivíricos efectivos para el control de la retinitis CMV; el primero de ellos, el ganciclovir, comenzó a utilizarse en 1984 con buenos resultados.<sup>54</sup>

Más adelante en 1987 un antivírico de amplio espectro, el foscarnet, apareció en el mercado ampliando el arsenal terapéutico para esta infección viral.

Otros fármacos ya conocidos como el verapamilo y la papaverina en inyección intravítrea, o nuevos como el 1-β-D-ribofuranosil-5-(furfurylthio)uracil (fosfonilmetoxi) propil citosina (HPMPC) están actualmente en investigación.<sup>111, 112</sup>

Los intentos de frenar el avance de la retinitis con fotocoagulación con láser han sido infructuosos.<sup>113</sup>

### 1- GANCICLOVIR (DHPB; 9- (1,3-dihidroxi - 2 propoximetil) guanina)

Es un nucleósido acíclico análogo a la deoxiguanosina que deriva del aciclovir difiriendo de éste solamente en que tiene añadido un grupo hidroximetilo terminal que le hace ser unas 10-15 veces más activo que el aciclovir frente al CMV.

Las fosforilaciones sucesivas por una quinasa viral primero y más adelante por una fosforilasa de la célula huésped, justifican la mayor efectividad contra el CMV del ganciclovir frente al aciclovir. La inhibición de la replicación viral lo hace la forma trifosfato y aunque el mecanismo de acción no está del todo claro parece que actúa tanto de inhibidor como de falso transmisor para la DNA polimerasa viral, limitando la síntesis del DNA viral y evitando que éste se envuelva de su cápside y se transforme en unidades infectivas.

Sin embargo el ganciclovir ni elimina todos los virus, ni previene la síntesis de proteínas virales. Además al ser virostático cuando se suspende la administración el efecto desaparece, reiniciándose la síntesis de DNA y de partículas infecciosas.<sup>114 -117</sup>

### a) - Ganciclovir parenteral:

Los niveles intraoculares y más específicamente los subretinianos obtenidos con dosis de 2,5 a 5 mg/kg /IV, superan la dosis inhibitoria media (ID 50) para el CMV. <sup>118</sup> Su volumen de distribución es grande y prácticamente no sufre metabolización eliminándose por el riñón por lo que debe ajustarse la dosis en caso de insuficiencia renal, a pesar de no ser nefrotóxico. Actualmente la vía parenteral es la única aprobada desde 1989 por la FDA Norteamericana y la más utilizada dada las características del fármaco. Sin embargo hasta la fecha no hay estudios prospectivos randomizados doble ciego que indiquen cuales son las dosis óptimas para la inducción y el mantenimiento ni la duración más adecuada de la primera.

Se recomienda iniciar el tratamiento con unas dosis altas de ataque o inducción de 2,5 mg/kg/8 h ó bien 5/mg/kg/12 h durante 10-21 días.

Los primeros signos de respuesta comienzan a evidenciarse a las 2 semanas y aunque inicialmente durante este tiempo puede haber progresión de los bordes, aproximadamente transcurridas 4 semanas la cicatrización es completa hasta en el 94 % de los pacientes.

A pesar de estos buenos resultados iniciales, y entre otras cosas debido a que el efecto del fármaco es sólo viroestático, una vez finalizada la inducción hay que instaurar un tratamiento prolongado de mantenimiento de forma indefinida con dosis que oscilan entre 5 -10 mg/Kg/24 h durante 5 -7 días a la semana, aunque con dosis de 10 mg/kg/24 h durante 3 días a la semana se han descrito similares resultados.<sup>23, 24, 26, 43, 59, 86, 87, 119-121</sup> Se sabe que al interrumpir el tratamiento la retinitis progresará invariablemente en 3 ó 4 semanas,<sup>23, 24, 59, 86, 120</sup> sin embargo hay casos aislados en que no lo ha hecho <sup>122</sup> o ha tardado hasta 14 meses en hacerlo;<sup>123</sup> a pesar de ello se debe asumir que la retinitis progresará "siempre" tras suspender la administración de los antivíricos por lo que es imprescindible un tratamiento de mantenimiento de por vida.

Por causas aún poco claras, durante y a pesar del tratamiento de mantenimiento, se produce recidiva o progresión, dependiendo de las series consultadas, en el 18-73 % de pacientes con seguimientos medios de 1 a 4 meses. Es más en la actualidad se cree que con el tiempo, el 100 % de las retinitis recidivarían o lo que es lo mismo con seguimientos mayores todos los pacientes sufrirían progresión del cuadro; así basándose en estos hallazgos, se

ha establecido como una medida de la eficacia del fármaco antivírico para el tratamiento de la retinitis por CMV, el tiempo hasta que aparece la recidiva o "intervalo libre de enfermedad". 23, 24, 26, 82, 86, 87, 120

Hasta 1989 no fue postulado un sistema standarizado basado en la comparación de fotografías, para aunar criterios de respuesta y progresión durante el tratamiento, y hasta entonces los porcentajes de respuesta y recidiva de las distintas series eran difíciles de comparar e interpretar. 87 Recientemente un estudio de la SOCA (Studies of ocular complications of AIDS Research Group)<sup>170</sup> ha puesto de manifiesto que el 50 % de los pacientes recibiendo tratamiento de mantenimiento sufrirían recidiva a los 48 días del inicio, tiempo algo inferior al comunicado, con dosis similares, por el propio laboratorio que fabrica el ganciclovir y que alcanza los 106 días (15 semanas). 125 Estas diferencias se deben probablemente a los criterios seguidos para considerar la aparición de una recidiva, pues en el primer trabajo el control de la progresión se hizo comparando de manera enmascarada retinografías seriadas, a diferencia del segundo, en el que los criterios fueron clínicos, pues utilizando estos mismos criterios en el primer estudio el intervalo se alargaba alcanzando los 80 días.

Sin embargo, como luego se analizará, deben existir además otros factores para explicar estas diferencias, pues Gross et al.<sup>82</sup> refieren una mediana de 21 semanas con controles fotográficos no enmascarados.

Los efectos secundarios más frecuentes, como la neutropenia (13 -76 %) y la trombopenia (5 -10 %) son derivados de su mielotoxicidad; otros como la intolerancia gastrointestinal, la demencia y el prurito son más infrecuentes y menos graves. Todos ellos son reversibles pero hasta en el 29 % de los pacientes obligan a suspender el fármaco. 23, 24, 26, 65, 86, 97, 124

En ocasiones como consecuencia de la propia neutropenia o de la contaminación del catéter venoso utilizado para su administración aparecen sepsis bacterianas o fúngicas que conllevan importante morbilidad y en ocasiones mortalidad especialmente cuando ambos factores se asocian. 26, 127

Además de estos problemas y debido a que ambos son mielotóxicos hasta en el 89 % de pacientes había que interrumpir la administración concomitante de AZT a dosis efectivas (600 mg/24 h); 26, 124 actualmente con el advenimiento de otros antivirales como la Didanosina (DDI) este problema está parcialmente solucionado, pero sólo parcialmente pues en fases avanzadas de la enfermedad, siguiendo las recientes indicaciones se recomienda asociar ambos

antirretrovirales si se ha iniciado previamente el tratamiento con AZT. <sup>129</sup> Para prevenir o tratar la neutropenia causada por el ganciclovir o permitir el uso concomitante con AZT se ha comenzado a utilizar con resultados esperanzadores, el factor estimulante de colonias de granulocitos (GMF). <sup>129</sup>

Pronto comenzó la investigación de formas alternativas para la administración del ganciclovir ante los frecuentes y potencialmente graves efectos secundarios intrínsecos al mismo, a los que había que añadir los inconvenientes derivados de la necesidad de una vía venosa permeable permanente que requería generalmente la implantación quirúrgica de un catéter venoso central para la administración diaria del fármaco, con el riesgo de infección y sepsis que esta implica, que para el catéter tipo Hickman se ha descrito hasta en el 35 % de los pacientes con SIDA (porcentaje mucho más alto que fuera de la infección VIH), con una mortalidad del 12 %. <sup>126, 130</sup> Además es necesario un personal de enfermería entrenado en el manejo tanto del ganciclovir como del foscarnet como luego se analizará, encuadrados bien en una unidad de día, bien en una de asistencia domiciliaria, pues el tratamiento, como ya se ha comentado, necesita ser administrado diariamente .

#### **b) - Ganciclovir oral:**

La forma oral para el tratamiento de mantenimiento se encuentra ya en fase III de investigación pendiente de ser aprobado su uso por la FDA y próxima a ser comercializada en Europa. Préviamente se había demostrado que con dosis de 3 g (1000 mg/8h) se obtenían concentraciones máximas por encima de la ID 50 para la mayoría de las cepas de CMV. <sup>131</sup>

Estudios recientes en fase ,III comparando para el tratamiento de mantenimiento la administración parenteral (5 mg/kg/24 h, diaria) frente a la oral (500 mg, 6 veces al día) y utilizando controles clínicos (oftalmoscopia subjetiva), han demostrado que el intervalo libre de enfermedad o de recidiva era más largo (P=0,02) (84 y 48 días respectivamente) con la parenteral que con la oral en el estudio multicéntrico europeo y (137 y 111 días (P=0,03) respectivamente) en el americano. A pesar de estos datos en una segunda fase del estudio americano incluyendo pacientes sin diagnósticos recientes, es decir con tratamientos previos que oscilaban entre 4-48 semanas, se evidenció que los intervalos se aproximaban (56 y 68 días) y no eran estadísticamente diferentes. Lo mismo ocurría al comparar de una manera enmascarada las

retinografías de los pacientes incluidos en ambos estudios, de esta manera se apreciaba que el intervalo libre de recidiva obtenido con el tratamiento parenteral se aproximaba al del ganciclovir oral, perdiendo además significación estadística (datos publicados con el permiso de Sintex Latino).

En resumen, parece que la efectividad del tratamiento oral puede ser superponible a la del IV, pues el intervalo libre de recidiva durante el mantenimiento, aunque algo más corto, sólo ha mostrado significación estadística en estudios que utilizan controles clínicos subjetivos.

Los efectos secundarios del ganciclovir oral no son muy diferentes de los del parenteral: las molestias gastrointestinales (30 %), y la neutropenia (18 - 40 %). Por otra parte, en el estudio americano las bilateralizaciones eran 5 veces más frecuentes con la forma oral ( $P=0,005$ ) que con la parenteral. En una segunda fase de éste último estudio se puso de manifiesto que dosis de 6 g tendían a incrementar el tiempo de recidiva, por ello se ha diseñado un Multicéntrico Europeo prospectivo doble ciego, en el que participa el Servicio de Oftalmología del Hospital de la Princesa colaborando con el Centro de Investigaciones Clínicas Carlos III, para comparar dosis de 6 g frente a 3 g en cuanto a tolerancia y tiempo libre de enfermedad.

#### **c) - Ganciclovir intravítreo:**

La administración intraocular de ganciclovir pronto se mostró efectiva para aquellos casos de intolerancia a la administración intravenosa. Con una dosis intraocular de 200  $\mu\text{g}$  en 0,1 ml se mantenían niveles intravítreos por encima de la ID 50 durante 62 horas con una vida media de 13,3 horas.<sup>132</sup> Estas dosis y otras incluso muy superiores, no han demostrado ser tóxicas en estudios experimentales;<sup>133</sup> y aunque con dosis intravítreas semanales repetidas, se ha descrito toxicidad en estudios histológicos y electroretinográficos, no se pudo poner de manifiesto evidencia clínica de la misma.<sup>134</sup>

A pesar de que no hay todavía más que estudios piloto con seguimientos cortos, tras un tratamiento de inducción con 2 dosis semanales de 200  $\mu\text{g}$  durante 3 semanas, entre el 75 y el 100 % de los pacientes respondían adecuadamente. Utilizando dosis de 400  $\mu\text{g}$  uni o bisemanales se han descrito idénticos resultados, a pesar de que todavía no hay estudios comparativos.

Aunque se sabe que para el tratamiento de mantenimiento se están utilizando dosis insuficientes, pues dada la vida media del fármaco serían necesarias dosis

bisemanales, y por razones obvias, se utiliza una inyección intravítrea semanal de 200 µg ó 400 µg (sin que ésta se haya mostrado más efectiva) consiguiendo, aún a falta de estudios comparativos tiempos de recidiva similares a los obtenidos con ganciclovir parenteral. 29, 30, 132, 135-137, 139

Los inconvenientes de la administración intravítrea son:

Primero, al ser una terapia local existe la posibilidad de que en el curso del tratamiento aparezca enfermedad extraocular por CMV descrita entre el 16 y el 38 % de los pacientes. 139-142 Segundo, la bilateralización de la retinitis descrita hasta en el 11% de los pacientes 139, 140 Tercero, los efectos secundarios derivados de la administración intraocular repetida que es el inconveniente más grave y temido, su frecuencia por dosis administrada es del 0,4 % -0,6 % para la endoftalmitis, del 0,7 % para el desprendimiento de retina y 0,28 % para la hemorragia vítrea. 136, 137, 139, 140

Intentando disminuir el número de dosis se han utilizado diversas estrategias como los liposomas de ganciclovir 143, 144 y más recientemente, con resultados muy atractivos, los dispositivos intraoculares de liberación mantenida que consiguen niveles adecuados de ganciclovir durante 4 -5 meses con efectos secundarios en el 10 % de los pacientes (endoftalmitis, hemorragia vítrea) y con tiempos de recidiva superiores (103 días) a los obtenidos con la administración parenteral de ganciclovir. Como era de esperar mantienen los inconvenientes de la terapia local: las bilateralizaciones y la aparición de CMV extraocular en el 29 % y 26 % de los pacientes respectivamente. 142, 145-147

En la actualidad aunque muchos autores creen que la terapia intraocular debe reservarse para casos en los que la vía parenteral no pueda utilizarse, tanto las indicaciones como las dosis óptimas están aún por ser definidas.

## 2 - FOSCARNET (Acido fosfomofórmico)

Es un fármaco de reciente aprobación (1991) por la FDA norteamericana y también de reciente comercialización en España (1992). A diferencia del ganciclovir no es un análogo de un nucleótido sino de un pirofosfato del ácido fosfonoacético, que además de tener actividad in vitro frente a todos los herpes virus humanos, la tiene también frente al VIH lo que parece una ventaja frente al ganciclovir. <sup>148, 149</sup>

El foscarnet realiza su acción mediante la inhibición reversible selectiva y no competitiva de la DNA polimerasa de los herpes virus y de la transcriptasa inversa de VIH tipo I, sin afectar estas enzimas de la célula infectada; además no requiere ser fosforilado para ser activo, por lo que es potencialmente efectivo para tratar las infecciones por CMV resistentes al ganciclovir, pues se ha visto que la causa más frecuente de resistencia es su no fosforilación (inducción de ganciclovir trifosfato) por las células infectadas. <sup>150</sup>

Hasta el 20 % del fármaco es secuestrado por el tejido óseo, no se metaboliza y es eliminado rápidamente por la orina tras filtración glomerular y secreción tubular por lo que debe ajustarse la dosis en caso de insuficiencia renal. <sup>151</sup> Como la absorción oral es muy escasa la vía de administración debe ser la parenteral.

La dosis óptima para el tratamiento de inducción está aún por determinar pero se recomienda comenzar por 60 mg/kg/8 h ó 100 mg /kg/12 h durante 2-3 semanas en infusión intravenosa lenta durante 2 horas. A pesar de que existe menos experiencia, la respuesta clínica a la inducción es similar a la obtenida con ganciclovir alcanzando el 90 % de buenas respuestas. <sup>149,152, 154, 159</sup> Tras ella y por los mismos motivos que con ganciclovir se hace necesario mantener su administración de manera indefinida.

El intervalo libre de enfermedad o de recidiva desde el inicio del tratamiento oscila entre 91 días con dosis de 120 mg/Kg /24 h y entre 90, 44 y 100 días con dosis de 60, 90 y 100 mg/kg/24 respectivamente. <sup>152, 154, 155</sup> En el reciente estudio de la SOCA<sup>170</sup> con dosis de 90 mg/kg/ 24 h se ha descrito una mediana de recidiva de 53 días (sin diferencia significativa con los 47 día durante el tratamiento con ganciclovir) con controles fotográficos enmascarados y de 74 días con controles clínicos.

Los efectos secundarios más frecuentes y que limitan la administración de fármaco son por orden de gravedad: primero, la nefrotoxicidad (10 - 15 % del

total de pacientes) para prevenirla se requiere una cuidadosa monitorización de la función renal con un subsecuente ajuste de la dosificación todo ello acompañado de una buena hidratación parenteral previa. Los segundos, los trastornos en el metabolismo fosfocálcico (alrededor del 30 %) que en ocasiones dan lugar a arritmias cardíacas e incluso a convulsiones (10 %). Otros efectos secundarios menos importantes son: la anemia (20 - 50 %), la intolerancia gastrointestinal (hasta el 20 %), las alucinaciones y las úlceras pépticas, entre otros.

La toxicidad es más frecuente con dosis de 120 mg , especialmente la neurotoxicidad relacionada con los niveles fosfo-cálcicos. 149, 152, 154, 155

Otras vías de administración alternativas como la intravítrea han sido utilizada en casos de intolerancia a los antivíricos parenterales con buenos resultados. 156-158

La asociación de AZT y foscarnet es posible dada la ausencia de mielotoxicidad del segundo, e incluso teóricamente hasta beneficiosa debido al efecto antirretroviral del mismo. Quizás éste efecto de forma aislada o en conjunción con el AZT explique la significativamente mayor supervivencia en los pacientes tratados con foscarnet (mediana 12,6 meses) frente a la obtenida con el uso del ganciclovir (mediana 8,5 meses) en el estudio de la SOCA de 1992. 124 Es más, Jacobson en un estudio piloto reciente ha encontrado mayor supervivencia (mediana 336 días) con dosis de mantenimiento de foscarnet de 120 mg que con dosis menores de 90 mg /kg/24 h (157 días) ( P=0,001), incluso una tendencia de las primeras a incrementar el intervalo libre de enfermedad (16 semanas) con respecto a las segundas (6 semanas), con controles fotográficos enmascarados. 155

## RECIDIVAS Y RESISTENCIAS DURANTE EL TRATAMIENTO

Los mecanismos de las reactivaciones son poco entendidos y probablemente multifactoriales; así puede que se estén utilizando dosis insuficientes de unos fármacos que además son viroestáticos; también puede que con su uso prolongado hayan ido apareciendo resistencias que en el caso del ganciclovir, el más antiguo, alcanzan ya al 40 % de los pacientes que tras 3 meses de tratamiento mantienen cultivos positivos,<sup>159</sup> además es probable que según progresa el tratamiento la sensibilidad a los mismos vaya disminuyendo, o bien que la dosis utilizada sea insuficiente para un grado de inmunodeficiencia

cada vez mayor. Por otra parte puede que la progresiva inmunodepresión favorezca sucesivas reinfecciones o reactivaciones durante un tratamiento que va dejando de ser eficaz. <sup>24, 86</sup>

Cuando la retinitis progresa o recidiva durante el tratamiento de mantenimiento puede hacerlo de una manera florida (variedad "breakthrough" en la literatura anglosajona) apreciándose un claro ( $> 750 \mu\text{m}$ ) avance de los bordes acompañado o no de nuevas lesiones; o bien puede hacerlo más larvadamente (variedad o forma "smoldering ") con infiltrados poco manifiestos y de difícil diagnóstico muchas veces sólo evidenciados en estudios fotográficos seriados, <sup>82</sup> de ahí la importancia de los mismos durante el seguimiento.

Tras la recidiva la mayoría de los pacientes responden a un nuevo curso de inducción, aunque una vez ocurrida algunos autores recomiendan dosis de mantenimiento más altas y/o hacer un mantenimiento diario si no se estaba haciendo previamente, pues parece que según va aumentando la supervivencia, las subsiguientes recidivas o reactivaciones tienden a aparecer antes una vez que la primera ha acontecido. <sup>82, 120, 170</sup>

Recientemente se ha definido la "resistencia clínica " como el avance de los bordes de la retinitis más de  $750 \mu\text{m}$  y/o la aparición de nuevas lesiones durante el tratamiento parenteral con ganciclovir (posiblemente se puede extrapolar al foscarnet) con dosis de inducción durante 8 semanas, describiéndose hasta en el 11 % de los pacientes tratados. <sup>160</sup> Aunque las causas no están del todo claras, parece que los mecanismos son los mismos que los que se postulan para las recidivas, destacando entre ellos la resistencia sistémica y en algunos casos "local" a los antivíricos.

En estos casos de resistencia y en aquellos de múltiples recidivas una opción terapéutica es de nuevo reinducir y mantener con las dosis máximas tolerables o bien cambiar de fármaco aunque se hayan demostrado resistencias in vitro a ambos antivíricos, quizás por infección de cepas de CMV diferentes. <sup>161</sup>

Si aún con estas medidas continua la progresión de la retinitis, aprovechando el sinergismo demostrado in vitro de ambos antivíricos parece lógica una terapia parenteral combinada. Hasta la fecha sólo hay estudios piloto con seguimientos de hasta 15 semanas pero que a pesar de obtener buenos resultados, sin embargo - como los propios autores reconocen - esta modalidad aparte de tener un elevado coste, conlleva grandes molestias para el paciente pues se requieren hasta 5 horas diarias para la administración de ambos

fármacos, junto con una cuidadosa monitorización de sus efectos secundarios.  
162, 163

## DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Por regla general el aspecto oftalmoscópico de la retinitis CMV no suele dejar dudas. Sin embargo, cuando los focos o infiltrados son pequeños y se sitúan en el polo posterior, hay que diferenciarlos de los exudados algodonosos que son la manifestación más común de la microangiopatía SIDA y también el hallazgo fundoscópico más común en el curso de la infección VIH, aunque su carácter evanescente y la ausencia de progresión en sucesivos exámenes fundoscópicos suele ser suficiente para diferenciarlos. <sup>17-22, 28</sup>

En cuanto a otras infecciones oportunistas oculares el diagnóstico diferencial más difícil suele ser con los estadios iniciales de la retinitis necrotizante externa por virus herpes (generalmente varicela - zóster) o síndrome de necrosis retiniana aguda, que es en mi experiencia la segunda infección ocular oportunista en el SIDA con una incidencia cada vez mayor. <sup>164</sup> Una vez establecido el cuadro con afectación de los 360 grados de la retina acompañado de oclusiones vasculares tanto arteriales como venosas y moderada reacción vítrea junto con una mala respuesta al tratamiento convencional para la retinitis CMV, la diferenciación será más sencilla.

El resto de infecciones retinianas como la toxoplasmosis o la sífilis y coroideas como la coroiditis por PCP, tuberculosa o criptocócica son más infrecuentes y presentan características clínicas que generalmente permiten una mejor diferenciación.

## ESTADO ACTUAL DE LA RETINITIS CMV EN EL SIDA

La retinitis CMV supone actualmente un desafío para los internistas y oftalmólogos, pues además de ser la infección ocular oportunista más frecuente en el SIDA y la retinitis infecciosa más frecuente en el ámbito hospitalario, requiere un cuidadoso seguimiento durante el tratamiento para paliar la morbilidad ocular que produce muchas veces a pesar de todos los esfuerzos terapéuticos para evitarla. Por otra parte constituye un problema sanitario de primer orden pues con el aumento de la supervivencia en la infección VIH el porcentaje de pacientes con retinitis probablemente irá aumentando como está pasando ya en los EEUU.

Hasta enero de 1992 cuando aparecieron publicados los resultados del estudio de la SOCA, <sup>124</sup> el ganciclovir parenteral era la droga de elección para el tratamiento de la retinitis CMV en el SIDA, reservándose el foscarnet para casos de intolerancia o resistencia. A partir de entonces, ante una eficacia similar y una vez que se ha sugerido una mayor supervivencia con el uso de foscarnet parenteral que con el de ganciclovir, aquél ha pasado a ser - a pesar de su peor tolerancia - para muchos infectólogos y oftalmólogos el fármaco de elección en pacientes con función renal normal.

Sin embargo en el mencionado estudio las razones para esta mayor supervivencia no se han podido definir con claridad, pero se ha postulado que podrían haberse debido: primero, a la posibilidad de utilización conjunta de AZT con foscarnet frente a la dificultad para la administración concomitante con ganciclovir, al menos a dosis completas; y segundo al efecto antirretroviral aislado o sinérgico con el AZT del foscarnet, de esta manera se conseguiría un mejora en la cifra de linfocitos CD<sub>4</sub>, del estado inmunitario y por ende al parecer de la supervivencia. <sup>124</sup>

Actualmente el entusiasmo inicial por esta droga se ha suavizado con el uso cada vez más generalizado de otros antirretrovirales no mielotóxicos como el DDI o la posibilidad de prevenir o tratar la neutropenia causada por la asociación ganciclovir-AZT con la administración concomitante de GMF. <sup>129</sup> Y en este orden de cosas, sólo un estudio comparativo de sendas drogas antivirales asociadas a la misma terapia antirretroviral, revelará cual de ellas es preferible en cuanto a la supervivencia, pues parecen igual de efectivas.<sup>170</sup> Mientras esto ocurre, teniendo en cuenta este parámetro (la supervivencia) y

utilizando AZT como terapia antirretroviral parece que la droga de elección, a pesar de su peor tolerancia, es el foscarnet. Sin embargo cuando además entran en liza otros factores como la tolerancia, la comodidad para el paciente, el número y gravedad de los efectos secundarios y /o el costo del fármaco esta elección es más dudosa.

Independientemente del fármaco que se utilice, actualmente existen dos antivirales con mecanismos de acción y efectos secundarios diferentes que permiten su alternancia o incluso su asociación en caso de resistencia o múltiples recidivas.

Mientras madura una forma de administración oral efectiva para el tratamiento de mantenimiento, hay que utilizar obligatoriamente la administración parenteral con los inconvenientes y problemas que origina, especialmente en un sistema sanitario como el español. Sólo por citar algunos: necesidad de ingreso hospitalario para realizar la inducción y para colocar, al paciente mediante cirugía, un catéter venoso central siendo en la actualidad el más usado el de tipo Hickman ®, con más riesgo de infección que el de tipo (Groshong) Port a Cath ®, más caro y de más difícil colocación pero más seguro en cuanto a riesgo de infección.

Una vez realizada la inducción, que en casos seleccionados puede hacerse de forma ambulatoria, se requiere un hospital de día o un servicio de atención domiciliaria, para la dosificación diaria del antivírico. Cuando no se dispone de ninguna de estas alternativas, "sólo" queda enseñar al paciente a preparar la dilución del ganciclovir o a colocarse previa a la administración del foscarnet (lenta durante 2 horas), un suero glucosalino para obtener una buena hidratación y evitar los graves efectos secundarios derivados de una insuficiente hidratación. Todo esto puede ser factible con algunos pacientes, pero la mayoría con niveles socioeconómicos bajos, con un mal estado general y con agudezas visuales no siempre buenas, van a tener que depender de sus familiares o amigos para estas operaciones, o bien tener que recurrir a instituciones privadas para recibir correctamente el tratamiento.

No hay que olvidar que una vez iniciado éste se requieren frecuentes controles en ocasiones semanales, para detectar efectos secundarios y ajustar la dosificación en consecuencia lo que hace necesario largas esperas en la unidad de día o si el tratamiento es domiciliario frecuentes desplazamientos al hospital.

Por último, aunque no menos importante, es el enorme coste de este tratamiento parenteral; recientemente en los EEUU, un estudio ha evaluado

aproximadamente el coste del tratamiento de la retinitis por CMV en el SIDA.  
165 Con ganciclovir el montante es de 50 \$ / día (7000 pts) y con foscarnet de 100 \$/ día (14000 pts), además habría que añadir el precio de los sueros, catéteres y de la asistencia domiciliaria lo que supondría entre 75 -150 \$ diarios (10500 - 21000 pts día).

Calculando una supervivencia media de 8 meses el coste total sería de 1.800.000 pts. para ganciclovir y 2.300.000 pts. para foscarnet. A estas cifras habría que añadir el precio de los antirretrovirales. En España tanto éstos como los antivíricos son completamente gratuitos para el paciente pues son fármacos de uso y distribución hospitalaria.

Mientras maduran los estudios de las formas orales de los distintos antivíricos y se demuestra su efectividad para el tratamiento de mantenimiento y a la vista de los frecuentes efectos secundarios e inconvenientes derivados de su administración parenteral, algunos oftalmólogos entre los que me incluyo creimos, que una buena alternativa podía ser la administración intraocular del antivírico, inicialmente ganciclovir, pues no estaba comercializado el foscarnet.

Hasta la fecha hay pocos estudios y la mayoría con pocos pacientes y/o seguimientos cortos, pero aún así se ha visto que esta vía es al menos tan efectiva como la intravenosa (no hay estudios comparativos). Sin embargo tiene los inconvenientes y efectos secundarios derivados de la frecuente administración: el riesgo de endoftalmitis y de DR

Recientemente con el desarrollo de un dispositivo intraocular de liberación mantenida de ganciclovir 142, 145, 146 aquellos problemas se han solucionado parcialmente, aunque se mantienen los inconvenientes de una terapia local para una infección que se asume como sistémica, a pesar de que como ya se ha comentado no sea siempre sea así. En España estos dispositivos no están comercializados y no es posible conseguirlos por lo que la administración intravítrea repetida de ganciclovir es la forma de administración intraocular más común o extendida.

Hasta la fecha los estudios publicados que existen de utilización de la vía intraocular, en forma de dosis intravítreas repetidas, son casos o pacientes con retinitis de larga evolución e intolerantes al tratamiento parenteral 139 y/o seguimientos cortos en torno a las 9 semanas 30, 136, 140 y aunque hay seguimientos más largos o bien son casos aislados<sup>138, 141</sup> o bien son series con un número pequeño de pacientes. 136, 137, 157

En este estado de cosas se hace difícil la interpretación de datos como dosis y concentración óptima, intervalo libre de enfermedad e influencia en este de factores oftalmológicos y sistémicos, frecuencia y tiempo de aparición de la afectación del ojo adelfo (bilateralizaciones) y de aparición de CMV extraocular.

Por último la supervivencia durante el tratamiento sólo se ha analizado en 2 artículos uno con 7 pacientes y 34 semanas de media (8 meses) <sup>137</sup> y otro con 10 pacientes severamente inmunodeprimidos con 4,2 meses <sup>136</sup> por lo que son poco representativos.

**OBJETIVOS**

**PACIENTES Y METODOS**

## DEFINICION DEL ESTUDIO Y OBJETIVOS

1) - Analizar en 49 pacientes (71 ojos) de una manera prospectiva, utilizando controles fotográficos no enmascarados, la efectividad del tratamiento con dosis intravítreas repetidas de ganciclovir medida por el intervalo libre de progresión o de recidiva, analizando la relación entre su duración y los factores sistémicos, epidemiológicos y locales estudiados.

Además de la efectividad se analizará la tolerancia, los efectos secundarios, la aparición de bilateralizaciones y de enfermedad extraocular a lo largo del tratamiento intraocular.

A partir de estos resultados se intentará establecer las indicaciones de la terapia con dosis repetidas de ganciclovir intravítreo.

2) - Describir las características epidemiológicas y los parámetros sistémicos de 105 pacientes con retinitis CMV estudiados en el Servicio de Oftalmología del Hospital de la Princesa, a la vez que se intenta definir a partir de ellas unos determinados factores de riesgo comunes que en el futuro permitan un diagnóstico precoz a través de una búsqueda dirigida en los pacientes con dichos factores.

Para este segundo punto se incluyen los datos tanto de los 49 pacientes que recibieron tratamiento intraocular como de los 56 restantes tratados con terapia parenteral.

3) - Estudiar la supervivencia de los pacientes con retinitis CMV y en particular la de los tratados con ganciclovir intravítreo, comparándola con la de aquellos pacientes cuya terapia base fue la parenteral, analizando la influencia sobre la mortalidad de los factores epidemiológicos, sistémicos y locales recogidos.

## PACIENTES Y METODOS

### SELECCION DE PACIENTES Y CRITERIOS DE INCLUSION

Desde marzo de 1988 hasta Diciembre de 1993, 500 pacientes con infección VIH han sido estudiados en el Servicio de Oftalmología del Hospital de la Princesa (Madrid). Procedían del S. de Medicina Interna (MI) de dicho hospital y del Centro de Investigaciones Clínicas Carlos III (Madrid), 340 del total cumplían los criterios de SIDA de 1987 del CDC de Atlanta<sup>78</sup> y 105 fueron diagnosticados de retinitis por CMV.

El diagnóstico de la infección retiniana se hizo por la imagen típica oftalmoscópica sin que los estudios serológicos o virológicos fueran, en la mayoría de los casos de gran ayuda.

Durante estos 6 años, 49 pacientes fueron seleccionados para ser incluidos en un estudio abierto prospectivo no randomizado en el que se pretendía analizar la efectividad tolerancia y complicaciones de la administración intravítrea repetida de ganciclovir.

Los criterios de exclusión para recibir la terapia intraocular fueron: edad menor de 18 años, plaquetopenia severa ( $< 50.000/mm^3$ ), blefaroconjuntivitis crónica, glaucoma crónico simple, ángulo camerular estrecho, drogadicción activa y por último que el paciente no entendiera el tipo de tratamiento que iba a recibir.

Según fue avanzando el estudio, desde 1991 además se excluyeron aquellos pacientes con antecedentes de enfermedad extraocular por CMV que podían recibir tratamiento intravenoso, ocasionalmente alguno de ellos podía ser incluido durante varias semanas.

Dependiendo del motivo por el que fueron seleccionados para iniciar la terapia intravítrea se incluyeron en uno de los siguientes grupos:

#### GRUPO 1

Pacientes que habían recibido previamente tratamiento antivírico parenteral por un tiempo variable pero que tuvo que ser interrumpido por alguna de las siguientes causas:

- a) - Efecto secundario importante: generalmente mielotoxicidad secundaria al

tratamiento con ganciclovir (neutropenia definida por unas cifras de neutrófilos  $\leq 800/\text{mm}^3$ ), nefrotoxicidad (incremento en las cifras de más del 50 % del valor basal) o hipocalcemia con el uso de foscarnet.

b) - Como consecuencia de la infección repetida de la vía venosa utilizada para la administración parenteral.

c) - Por la negativa del paciente bien a suspender el tratamiento antirretroviral con AZT (y no poderse administrar otro fármaco anti CMV) o bien a recibir más tratamiento parenteral.

## GRUPO 2

Pacientes que no habían recibido tratamiento antiviral parenteral previo:

a) - Por intolerancia primaria a los antivirales sistémicos.

b) - Por no ser candidatos a mantener una vía venosa permanente debido al especial riesgo que les supondría padecer una bacteriemia.

En ambos casos si existía evidencia o sospecha de enfermedad extraocular por CMV se intentaba hacer una inducción intravenosa con las dosis máximas tolerables antes de iniciar el tratamiento intravítreo .

## GRUPO 3

Pacientes sin evidencia clínica de enfermedad extraocular por CMV en el momento de iniciar el estudio y que no presentando inconvenientes para la administración parenteral deciden optar por la administración intravítrea por:

a) - No querer renunciar al tratamiento con AZT cuando no eran asequibles otros antirretrovirales no mielotóxicos .

b) - Libre elección al rechazar la terapia parenteral.

Siempre se recogía la autorización por escrito del paciente una vez que se le había explicado con una hoja informativa sencilla de entender pero exhaustiva, las diferentes alternativas existentes para su caso particular con los efectos secundarios e inconvenientes de cada una de ellas y se tenía la certeza de que había entendido todas las explicaciones.

## PREPARACION DEL GANCICLOVIR INTRAVITREO

A partir de los viales de ganciclovir (Cymevene ®, Sintex Latino) comercializados para la administración parenteral, se preparó tras sucesivas diluciones y utilizando una técnica aséptica en campana de flujo laminar vertical, la solución de ganciclovir para la administración intravítrea. El primer paso fue diluir el polvo del vial (contiene 546 mg de ganciclovir sódico equivalente a 500 mg de ganciclovir) con 2,5 ml de solución salina balanceada (BSS ®, frascos estériles de 15 ml , Alcon) y agitar la mezcla para que no quedasen partículas visibles en suspensión. Con esta primera dilución se consiguió una concentración de 200 mg/ml.

El segundo paso consistió en diluir en 9,9 ml de BSS, 0,1 ml de la anterior solución y posteriormente pasarla por un filtro de 200 µm, a la vez que se iban cargando jeringas de insulina estériles de un sólo uso a las que por último se colocaba una aguja de 30 1/2 G (PrecisionGlide ® Beckson Dickinson). Obviamente si la concentración requerida era de 4 mg/ml, se tomaba del vial inicial 0,2 ml siguiendo los mismos pasos.

De esta manera se tenían listas para inyectar las jeringas precargadas con una solución de ganciclovir a una concentración de 2 mg / ml y con un Ph en torno a 10.

Generalmente no transcurrieron más de 2 horas entre la preparación por el S. de Farmacia y la administración al paciente, manteniéndose mientras tanto a temperatura ambiente en una pequeña bolsa etiquetada sin protección especial frente a luz.

## TECNICA DE ADMINISTRACION INTRAVITREA

Las inyecciones intraoculares repetidas se administraron en la consulta de manera ambulatoria y ocasionalmente en la propia habitación del paciente cuando se encontraba ingresado y con dificultad para desplazarse.

Durante los 3 días previos a la inyección se pautaba antibióterapia local de amplio espectro cada 8 horas, utilizando gramidina neomicina - polimixina (Oftalmowell ®) o en caso de intolerancia ciprofloxacino (Chibroxin ®).

Tras tumbar al paciente en una camilla se procedía a lavar los fondos de saco conjuntivales con suero salino, se instilaban una gotas de povidona yodada no alcohólica al 5 %, preparada a partir de la povidona utilizada habitualmente

para la desinfección de la piel (Betadine ®). Transcurridos unos minutos se administraba anestesia tópica (tetracaina) en dos ocasiones separadas esperando entre 5 y 7 minutos a que tanto la anestesia como la acción antiséptica del betadine hicieran efecto.

Cuando el paciente era poco colaborador y en las primeras dosis, se colocaba un blefarostato para evitar movimientos intempestivos de los párpados y una vez enrasada la jeringa de insulina precargada, se inyectaba 0,1 ml de la solución de ganciclovir a 4 mm del limbo esclerocorneal temporal inferior a través de la pars plana. Acto seguido se controlaba la aparición del latido de la arteria central de la retina, realizándose una paracentesis de la cámara anterior si no se evidenciaba en 6 - 7 minutos.

## **DOSIFICACION**

Se inició el tratamiento de ataque o de INDUCCION con dosis bisemanales de 200 µg durante tres semanas o semanales durante un mes cuando se utilizaban dosis de 400 µg; cuando la retinitis CMV afectaba o estaba próxima al disco óptico y/o al área macular y/o la respuesta a la inducción era lenta y poco manifiesta, bien se prolongaba la inducción una semana más o bien se utilizaban dosis bisemanales de 400 µg durante tres semanas.

Posteriormente y siempre que se hubiera conseguido buena respuesta tras la inducción se iniciaba un tratamiento indefinido de MANTENIMIENTO con una dosis semanal de 200 µg hasta que se produjera recidiva o progresión de la retinitis reiniciando entonces la inducción o reinducción con las mismas dosis.

Cuando en el grupo 1 de pacientes, el intervalo de tiempo transcurrido entre la interrupción del tratamiento IV y el inicio del intravítreo era menor de 1 semana, y el aspecto de la retinitis era de respuesta total o en su caso se tenía la certeza (por exploraciones y retinografías previas) de que no existían signos de recidiva, no se hacía inducción intravítrea comenzando directamente con el tratamiento de mantenimiento semanal.

## **SEGUIMIENTO PERIODICO**

Para analizar la efectividad del tratamiento y detectar las recidivas, los controles oftalmoscópicos fueron semanales durante la inducción o reinducciones subsiguientes; bisemanales hasta obtener una respuesta total

haciéndolos entonces mensuales durante el tratamiento de mantenimiento.

Tanto al inicio del tratamiento como en cada control se fotografiaban las lesiones superponiendo los campos fotográficos de forma tal que todos sus bordes fueran visibles. Inicialmente se utilizó una cámara Topcon® con un campo de visión de 50 ° pero la mayoría de las diapositivas se hicieron con una Cannon® de 60°. La película utilizada fue Kodak Ethakrom® diapositivas.

En pacientes con mal estado general o en casos de retinitis periféricas, se realizaron dibujos lo más detallados posible tomando como referencia los vasos retinianos, aunque en la mayoría de los pacientes con retinitis periféricas (zona 3) se lograba fotografiar su borde más posterior; en cada visita, utilizando un visor manual de diapositivas, se comparaba el aspecto de la retinitis con las retinografías previas para valorar la respuesta o/y recidiva. En determinados pacientes con respuestas totales de larga duración podía obviarse la fotografía en algunas de las visitas.

Mensualmente durante el mantenimiento, conjuntamente con la fotografía se repetía la exploración oftalmológica, además durante la oftalmoscopia se hacía indentación escleral sobre la zona de pars plana por donde se realizaban las inyecciones repetidas.

Inicialmente se exploraba el ojo adelfo cada dos semanas, pero una vez transcurridos los primeros meses la exploración se hizo mensual.

## PARAMETROS DE RESPUESTA Y RECIDIVA DURANTE EL TRATAMIENTO

Se consideró RESPUESTA a la disminución de una manera clara y evidente de la intensidad de los infiltrados retinianos junto a la ausencia de progresión de sus bordes más de 750  $\mu\text{m}$  tras el tratamiento de inducción, pues está descrita la progresión de los bordes de las lesiones durante la inducción con ganciclovir parenteral a pesar de una buena respuesta.

La progresión de más de 750  $\mu\text{m}$ , que generalmente se acompañaba de una escasa disminución de la intensidad de los infiltrados, se consideraba NO RESPUESTA al tratamiento de inducción.

Se definió como RESPUESTA TOTAL, anotándose la semana en que se producía a la desaparición completa (> 80 %) de los infiltrados retinianos, en particular en los bordes de la lesión.

Cuando a pesar de haberse obtenido respuesta tras el tratamiento de inducción, se mantenía una cierta actividad en los bordes de la retinitis durante el mantenimiento se consideraba RESPUESTA PARCIAL.

Comparando las fotografías o dibujos obtenidos en cada visita con los anteriores, y siguiendo los criterios de Holland et al. <sup>87</sup> se consideraba RECIDIVA O PROGRESION - anotando la semana en que se producía - a la progresión de los bordes de la retinitis más de 750  $\mu\text{m}$  y/o a la aparición de nuevos infiltrados retinianos durante el tratamiento intravítreo ininterrumpido de mantenimiento.

Si la recidiva era claramente manifiesta con una evidente progresión acompañada o no de la aparición de nuevas lesiones se calificaba con el término anglosajón de recidiva tipo "Breakthrough"; si por el contrario no era tan florida, con infiltrados pequeños y poco llamativos se calificaba como tipo "Smoldering" .

## PARAMETROS SISTEMICOS DE ENFERMEDAD Y DATOS EPIDEMIOLOGICOS

Al iniciar el tratamiento y ser protocolizados se recogieron los siguientes datos: sexo, edad, grupo de riesgo (GR), fecha de diagnóstico de la retinitis e intervalo en meses entre ésta y la fecha de diagnóstico de SIDA (SIDA-CMV), cifras de linfocitos CD<sub>4</sub> con un rango de hasta 2 meses antes o después del

diagnóstico de la retinitis y, en conjunción con el internista, el índice de Karnofsky y Burchenal como valoración del estado funcional o validez del paciente subdividiéndolo (tabla 1) según el valor de éste en tres subgrupos: A (100 - 80), B (70 - 50) y C (40 - 0).

También se recogió la duración (en semanas) tanto del tratamiento previo antiviral (anti CMV) parenteral - el motivo de su interrupción y los días transcurridos entre ésta y el inicio del intraocular - como del posterior a la interrupción del tratamiento intravítreo hasta su fallecimiento.

Se anotaron los intervalos entre el diagnóstico de la retinitis CMV y la entrada en el estudio (en semanas), y entre aquélla y el fallecimiento o finalización del estudio (en meses) para los pacientes que siguen en la actualidad recibiendo tratamiento. Así mismo se recogió el intervalo (en meses) desde el diagnóstico de SIDA hasta la fecha de fallecimiento.

La supervivencia sólo se recogerá en aquéllos en los que la mayor parte de la terapia de la retinitis CMV se hubiera hecho con terapia intravítrea. Los pacientes con terapia intraocular transitoria serán incluidos, para el análisis de la supervivencia, con los del grupo control parenteral.

Por último semanalmente se recogió la duración de la terapia antirretroviral durante el tratamiento intravítreo.

## **ENFERMEDAD EXTRAOCULAR POR CITOMEGALOVIRUS**

Conjuntamente con el médico internista se recogió, en el momento de ser protocolizados para recibir tratamiento intraocular, la existencia previa o concomitante de enfermedad extraocular por CMV (CMV extraocular).

Semanalmente durante el seguimiento protocolizado se realizó una anamnesis dirigida para intentar un diagnóstico precoz.

Es bien conocida la dificultad diagnóstica de la enfermedad extraocular por CMV, a la que hay que añadir en este caso el que las técnicas de aislamiento viral no han estado disponibles en el Hospital de la Princesa hasta 1990, por lo que se enviaban las muestras al Centro Nacional de Investigación Clínica de Majadahonda, con la consiguiente demora a la hora de confirmar el diagnóstico y el riesgo de manipulaciones y traslados defectuosos que podían falsear los resultados.

Dependiendo del método empleado para el diagnóstico se definieron tres tipos de enfermedad extraocular por CMV:

### **1 - Enfermedad confirmada:**

Junto con la presencia de clínica compatible y la ausencia de otros patógenos se demostraba efecto citopático viral en el tejido obtenido por biopsia. Se incluyó en este apartado la enfermedad diseminada definida por la aparición de fiebre en picos que no responde a antibióticos con malestar general y/o neutropenia medida en 3 ocasiones, todo ello acompañado de signos de infección: detección de antigenemia y/o viremia y/o viruria y/o seroconversión.

### **2 - Enfermedad probable o presunta:**

Cuando habiendo sido negativa la búsqueda de inclusiones virales, se cultivaba el CMV en biopsia tisular, lavado broncoalveolar o líquido cefalorraquídeo, una vez descartado otro patógeno como causante de la clínica; o bien cuando coexistían una biopsia tisular positiva para CMV (efecto citopático) con el aislamiento de algún otro posible patógeno.

### **3 - Enfermedad posible o sospecha clínica:**

Cuando descartados otros patógenos como causantes de la clínica y en ausencia de estudios histológicos, existía viremia y/o viruria y/o una clara mejoría tras el tratamiento con ganciclovir o foscarnet parenteral o si éste no era posible si se mantenía una fuerte sospecha clínica.

Se interrumpía el tratamiento intravítreo si durante el seguimiento se evidenciaba enfermedad extraocular, iniciándose entonces la administración parenteral indefinida de ganciclovir o foscarnet; sin embargo en algunos casos, sobre todo en los primeros años cuando no estaba establecida (aún hoy tampoco lo está) la necesidad de un tratamiento de mantenimiento para la enfermedad extraocular por CMV, generalmente tras la inducción parenteral con ganciclovir - único antivírico existente - (que no todos toleraban) se reiniciaba el tratamiento intraocular.

## CULTIVOS SERIADOS

Los cultivos virales en sangre y orina se hicieron en el momento de iniciar el tratamiento intraocular, que en ocasiones coincidía con el diagnóstico de la retinitis, y se repetían mensualmente durante el mantenimiento.

Para su realización se utilizó la técnica de cultivo convencional realizado sobre fibroblastos embrionarios humanos pulmonares (línea celular MRC-5), y la técnica rápida de cultivo-centrifugación (Shell-Vial®) realizado sobre la línea celular MRC-5 mediante inmunofluorescencia con anticuerpos monoclonales específicos de antígeno inmediatamente temprano para CMV (Syva ® Palo Alto California), a las 24 y 48 horas .

Siempre se realizaban ambas técnicas tanto en los cultivos de sangre y orina como en los cultivos histológicos.

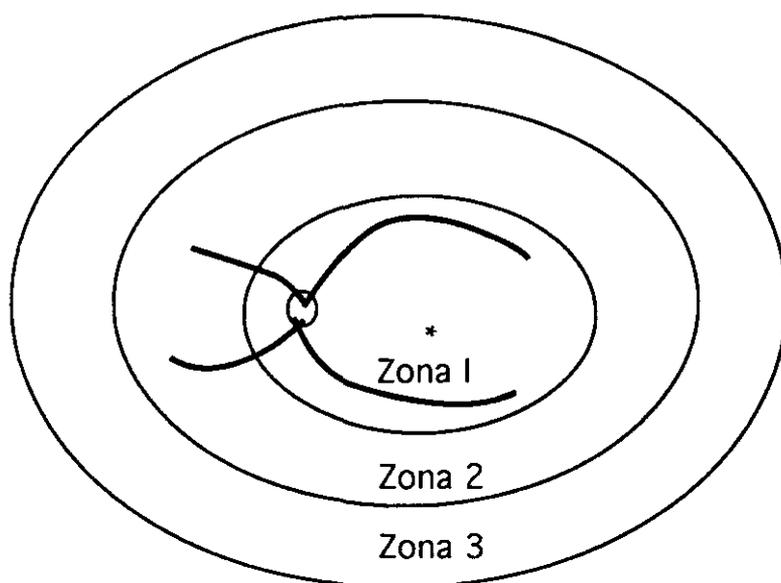


FIGURA 1: División de la retina en 3 zonas.

**GRUPO A:** Capaz de desarrollar una actividad normal y de trabajar. No precisa ningún cuidado especial.

100- Normal. No presenta síntomas o signos de enfermedad.

90 - Capaz de una actividad normal, ligeros síntomas o signos de enfermedad.

80 - Actividad normal sin esfuerzo. Algunos síntomas o signos de enfermedad.

**GRUPO B:** Incapaz de trabajar. Puede vivir en su domicilio y ocuparse de sus necesidades personales, precisa un cierto grado de asistencia.

70 - Puede cuidar de sí mismo. Incapaz de desarrollar actividad o trabajo activo normal.

60 - Precisa ocasionalmente asistencia, pero es capaz de atender por sí mismo a la mayor parte de sus propias necesidades.

50 - Requiere asistencia y frecuentes cuidados médicos.

**GRUPO C:** Incapaz de valerse por sí mismo, requiere hospitalización, rápida progresión de la enfermedad.

40 - Encamado. Requiere asistencia y cuidados especiales.

30 - Estado severo. Indicada hospitalización.

20 - Estado grave. Necesaria hospitalización e intenso tratamiento general de sostén.

10 - Estado muy grave. rápida progresión de la enfermedad.

0 - Muerte.

TABLA 1: Valoración del estado funcional según Karnofsky y Burchenal.

## PARAMETROS OFTALMOLOGICOS

En el momento de su inclusión en el estudio a todos los pacientes, a los que su estado general lo permitía, se les sometió a una exploración oftalmológica completa incluyendo: anamnesis haciendo especial hincapié en la presencia de clínica previa al diagnóstico de la retinitis; AV con optotipos de Snellen anotando la última línea de la que se leía el 50 % o más de los caracteres (con optotipos manuales si estaban encamados y conscientes), biomicroscopía de polo anterior (BMA), aplanometría, examen de fondo de ojo con oftalmoscopio directo e indirecto y en algunos casos AFG.

Para establecer la localización de la retinitis se dividió a la retina en tres zonas emplazando la lesión al inicio y al final del estudio en cada una de ellas dependiendo de la localización de su más borde posterior, reseñando además si existía afectación de la mácula, de la papila o de ambas (figura 1):

### - zona 1

Se corresponde con el área macular: situada entre las grandes arcadas vasculares - a 3000  $\mu\text{m}$  de la foveola - y/o el área de retina nasal situada a menos de 1500  $\mu\text{m}$  del disco óptico.

### - zona 2

La situada entre el borde anterior de la 1 y el ecuador o venas vorticosas.

### - zona 3

El resto de la retina abarcando toda la retina periférica.

Por último al ser protocolizados se anotó el porcentaje de retina dañada por la retinitis CMV al inicio del estudio, teniendo en cuenta que una vez dividida en 4 cuadrantes se consideraba la extensión de cada uno de ellos un 25 % del total.

## GRUPO CONTROL PARENTERAL

Para comparar los parámetros sistémicos de enfermedad y los datos epidemiológicos del grupo de pacientes tratados con ganciclovir intravítreo, con los de un grupo control de 56 pacientes con SIDA y retinitis CMV estudiados durante el mismo periodo de tiempo y que no fueron seleccionados para recibir terapia intravítrea, se recogieron retrospectivamente los mismos parámetros y datos ya mencionados en este grupo de pacientes en los que la

terapia base fue la parenteral. En la mayoría ésta se hizo con ganciclovir como droga de primera elección utilizando foscarnet en casos de intolerancia o mala respuesta.

En este grupo de pacientes, además se anotó la duración de la terapia antirretroviral concomitante, la presencia de enfermedad extraocular previa o acompañando al diagnóstico de la retinitis, así como la supervivencia. Por último con el fin de analizar la influencia sobre ésta de los factores locales relacionados con la propia infección retiniana se recogió también retrospectivamente la localización, la extensión y la uni o bilateralidad de la retinitis en el momento que fue diagnosticada.

En determinadas circunstancias para dar más fuerza o quitar significación a un hallazgo, se analizaron conjuntamente (Grupo total) características tanto de los pacientes protocolizados para recibir terapia intraocular como del grupo control parenteral.

No se analizó la respuesta de la retinitis al tratamiento intravenoso.

## TRATAMIENTO ESTADISTICO

Los valores medios se recogieron con la desviación standard, rango y mediana.

Para el estudio de la asociación de las variables cualitativas se utilizó el test del Chi cuadrado y para las cuantitativos el test de Wilcoxon.

El producto límite para estimar la distribución de la supervivencia acumulada (Kaplan Meier) se utilizó para calcular la mediana de los tiempos de supervivencia y de recidiva o intervalo libre de enfermedad durante el tratamiento intraocular, para las comparaciones entre éstas se utilizó el test de Long - Rank y el modelo de regresión de Cox cuando el análisis era multivariable o las variables eran cuantitativas.

Al ser un terapia local y a veces asimétrica, la valoración tanto de los parámetros oftalmológicos como de cada tipo de respuesta y recidiva, se hizo por cada ojo tratado; sin embargo cuando se analizaba la influencia sobre ellas de los factores epidemiológicos o de los tratamientos sistémicos, se escogió, en los pacientes con retinitis bilateral, el ojo con tratamiento intravítreo más largo y ante tiempos de tratamiento simétricos se seleccionó el que mejor hubiera respondido y/o el que no hubiera recidivado; así mismo en los casos bilaterales con tratamiento monolateral o asimétrico, el intervalo SIDA - CMV

utilizado para este análisis fue el de cada ojo excepto al analizar pacientes, escogiéndose entonces el intervalo más corto.

En el análisis de la influencia de los factores locales en la supervivencia, en pacientes con retinitis bilateral se escogía el ojo con mayor extensión y aquél con la infección más próxima al polo posterior.

Para los cálculos estadísticos, cuando dos eventos que definen un intervalo ocurrían en el mismo mes se les daba un valor cero (0); para la AV cuando era inferior a 0,05 (contar dedos (cd), movimientos de mano (mm), percepción y proyección de luz (pp) y amaurosis (a) ) se le daba un valor cero (0).

El nivel de significación utilizado fue  $< 0,05$ .

	INCLUSION	INDUCCION			MANTENIMIENTO		
		S	BS	M	S	BS	M
<u>P. Sistémicos</u>							
Inclusión grupos	x						
CMV extraocular	x	x			x		
AZT	x	x			x		
Cultivos	x						x
<u>P. Oftalmológicos</u>							
AV	x			x			x
BMA	x			x			x
Zonas	x						
Extensión	x						
Oftalmoscopia (1)	x	x				x	x
Retinografía (1)	x		x			x	x
Bilateralización	x		x			x	x

TABLA 2: Seguimiento protocolizado de los pacientes a lo largo del tratamiento. (AV) agudeza visual , (BMA) biomicroscopía del polo anterior , (BS) bisemanal , (M) mensual , (P) parámetros , (S) semanal (1) bisemanales hasta respuesta total , entonces semanales.

## **RESULTADOS**

## DATOS SISTEMICOS Y EPIDEMIOLOGICOS (Tablas 3 y 4)

Desde marzo 1988 hasta diciembre de 1993 se incluyeron un total de 49 pacientes (ptes.) diagnosticados de SIDA según los criterios de 1987 del CDC de Atlanta, con una edad media de  $35 \pm 8$  años (26-58, mediana 33) de los que el 86 % eran varones (n=42) y el 14 % restante mujeres (n=7).

La distribución por grupos de riesgo fue la siguiente: Hx. 53 % (n= 26), ADVP 41 % (n=20), heterosexuales (hetero.) 4 % (n=2), otros 2 % (n=1). Comparando esta distribución con la de un grupo control de 153 pacientes con SIDA (ADVP 54 % n=83; Hx. 34 % n= 52; Hetero. 4 % n= 6; otros 8 % n= 12), sin retinitis CMV, seleccionado entre los ptes. con infección VIH explorados en el Servicio de Oftalmología del Hospital de la Princesa, homogéneo frente al tiempo de evolución de SIDA y a las cifras de linfocitos CD<sub>4</sub>, no se ha encontrado que la retinitis CMV, en esta serie (P=0,3), en el grupo control parenteral (P=0,07) y en el grupo total (P=0,25), sea estadísticamente más frecuente en un determinado grupo de riesgo.

La media de la valoración del estado funcional o validez del enfermo según Karnofsky-Burchenal fue de  $66 \pm 20$  (20 - 100, mediana 70). Más de la mitad tenían unas cifras de linfocitos CD<sub>4</sub> por debajo de  $50/\text{mm}^3$  y el 96 % por debajo de  $100/\text{mm}^3$ ; el pte. núm. 33 mantuvo durante los 4 meses anteriores y posteriores al diagnóstico de la retinitis, unas cifras de linfocitos CD<sub>4</sub> de  $234/\text{mm}^3$  que descendieron posteriormente a  $134/\text{mm}^3$ , 11 semanas antes de que sufriera la primera recidiva.

Salvo una media de edad mayor (P=0.0014) en los Hx. ( $37 \pm 8$ ) que en los ADVP ( $30 \pm 3$ ), no se han encontrado diferencias significativas al comparar para los diferentes grupos de riesgo, el estado funcional, el intervalo SIDA-CMV, el año del diagnóstico de la retinitis ni el de diagnóstico de SIDA.

A pesar de que las cifras medias de CD<sub>4</sub> fueron mayores en los ADVP ( $49 \pm 39/\text{mm}^3$ , 3-134, mediana 36) que en los Hx. ( $33 \pm 47/\text{mm}^3$ , 4-234, mediana 20), las diferencias no fueron significativas (P=0,24), aunque alcanzaron significación (P=0,045) una vez excluido el núm. 33. Sin embargo aún así, al analizar a estos ptes. conjuntamente con los que recibieron tratamiento parenteral (grupo total) y aún siendo mayor la mediana (30) de CD<sub>4</sub> en los ADVP que la de los Hx. (mediana 20) estas diferencias no alcanzaron significación estadística (P=0,18). Sólo el 4 % de los pacientes Hx. (0 % si se excluye al núm. 33) tuvieron unas cifras de linfocitos CD<sub>4</sub> superiores a 100 a diferencia del 10 % de los ADVP,

porcentajes similares a los del grupo control con tratamiento parenteral.

El 58 % llevaban un año o más de evolución del SIDA y sólo en el 10 % (n=5) la infección retiniana fue la enfermedad diagnóstica del mismo; el intervalo medio desde el diagnóstico de SIDA hasta el de la retinitis fue de  $13 \pm 10$  meses (0-40, mediana 11).

El intervalo SIDA-CMV, no era significativamente diferente ( $P=0,2$ ) dependiendo del año del diagnóstico de la retinitis, con 10 meses de mediana ( $11 \pm 8$ , 0-30) en los diagnosticados entre 1988 - 1990 y 16 meses ( $16 \pm 11$ , 0-36) entre 1991 - 1993, tampoco variaba en función del sexo o de los grupos de Karnofsky, y sólomente los ptes. en los que la retinitis CMV fue la primera infección oportunista tuvieron unas cifras medias de linfocitos  $CD_4$  ( $20 \pm 9$ , 10-30, mediana 17) menores ( $P=0,04$ ) que la media ( $43 \pm 45$ , 3-234, mediana 29) del resto; significación que se pierde al analizar tanto al grupo control parenteral ( $P=0,7$ ) como al grupo total ( $P=0,8$ ).

Si se analiza el intervalo SIDA-CMV en función del año de diagnóstico de SIDA (excluyendo las diagnosticadas en 1993 para no acortarlo artificialmente), en los diagnosticados entre 1987-1989 (media  $16 \pm 9$ , 0-36) la mediana fue de 15 meses, frente a los 10 meses de mediana (media  $9 \pm 9$ , 0-38) en aquéllos diagnosticados entre 1990-1992, pero sin diferencias significativas ( $P=0,11$ ).

Al analizar estos intervalos tanto en el grupo de pacientes que recibieron tratamiento intravenoso (n=52), como en la totalidad de los mismos (n=96), las diferencias se incrementaban y se hacían significativas estadísticamente, 19 - 5 meses ( $P=0,002$ ) y 18 - 7 meses ( $P=0,00007$ ) respectivamente.

Las restantes características sistémicas e epidemiológicas estudiadas se mantuvieron homogéneas en los distintos ptes. tanto en función de la fecha de diagnóstico de SIDA como de la retinitis CMV, lo mismo en el grupo tratado con ganciclovir intraocular como en el control parenteral salvo por una edad una media de edad significativamente mayor ( $P=0,02$ ) en este último durante el periodo 91-93.

Los 16 ptes. con un mejor índice de Karnofsky y encuadrados en el grupo A, tuvieron una cifras medias de  $CD_4$  más altas, ( $52 \pm 41 / mm^3$ , mediana 30) que los 23 del grupo B ( $33 \pm 27 / mm^3$ , mediana 27) ( $P=0,018$ ) y que los 8 encuadrados en el C ( $29 \pm 34 / mm^3$ , mediana 13) ( $P=0,29$ ). Agrupando los grupos B y C, pues entre ellos no había diferencias significativas, la media de  $CD_4$  seguía siendo significativamente menor ( $32 \pm 28 / mm^3$ , mediana 20) que en el grupo A ( $P=0,018$ ); para el resto de los parámetros, como el sexo, la edad

y el intervalo SIDA-CMV, no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos.

Dependiendo de los motivos de inclusión en el protocolo se iban encuadrando a los pacientes en tres grupos:

- GRUPO 1:

Se incluyeron 23 ptes. (47 %) que habían recibido previamente tratamiento antivírico parenteral durante un tiempo medio de  $7 \pm 6$  semanas (rango 1-26, mediana 4 ); de éstos, 19 recibieron ganciclovir, 3 foscarnet y el último ambos antivíricos. Los motivos de la interrupción del tratamiento parenteral fueron: en 15 casos por la aparición de un efecto secundario importante, en 4 por la infección del catéter endovenoso, en 6 por la negativa del pte. a recibir más tratamiento parenteral y en un caso por no querer suspender la terapia con AZT ante la imposibilidad de asociarla concomitantemente con ganciclovir. Tres de los casos con infección del catéter asociaron además una severa neutropenia y el restante en el curso de la sepsis originada por dicha infección una endocarditis. El intervalo medio desde el diagnóstico de la retinitis hasta la inclusión en el estudio fue de  $9 \pm 8$  semanas (1-36, mediana 7).

- GRUPO 2:

Siete ptes. (14 %) fueron incluidos con intolerancia primaria a los antivíricos parenterales: 5 con severa mielodepresión, otro asociaba además insuficiencia renal y en el último además de estar neutropénico, el uso de anfotericina B para el tratamiento de la esofagitis por *Candida* desaconsejaba la asociación de otros fármacos nefrotóxicos como el foscarnet.

- GRUPO 3:

En este grupo se encuadraron 19 ptes. (39 %), sin evidencia clínica de enfermedad extraocular por CMV, que escogieron libremente el tratamiento intraocular bien para no interrumpir la terapia antirretroviral con AZT (n=8) o bien, por rechazar la administración parenteral (n=11).

Tanto en este grupo, como en el 2 el intervalo de tiempo desde el diagnóstico hasta la inclusión en el protocolo fue de 0 semanas.

En el grupo 2 predominaban los Hx. ( $P=0,03$ ) con una media de edad mayor ( $P=0,01$ ); en el 3 se agrupaban principalmente los casos con mejor estado general es decir con una media de  $CD_4$  ( $58 \pm 55/mm^3$ , mediana 40) y un índice de karnofsky medio ( $76 \pm 18$ , mediana 80) ligeramente mayores que las del grupo uno ( $CD_4$   $32 \pm 28$ , mediana 27,  $P=0,2$ . índice medio  $62 \pm 17$ , mediana 60,  $P=0,02$ ) y dos ( $21 \pm 26$  mediana 12  $P=0,17$ ;  $51 \pm 25$  mediana 50,  $P=0,06$ ). Aunando los grupos 1 y 2, pues entre ellos no había diferencias significativas en cuanto al grado de inmunodepresión, y comparándolos con el grupo 3 continuaba habiendo diferencias significativas con respecto al índice medio ( $P=0,038$ ) y una tendencia a ser mayor la media de linfocitos  $CD_4$  ( $P=0,14$ ), por último la mayoría de los pts. en los que la retinitis fue la primera infección oportunista se encuadran en el grupo 1 (4 de 5).

En resumen los motivos para iniciar el tratamiento con ganciclovir intravítreo fueron:

- 1 - Libre elección 34 % (n=17).
- 2 - Intolerancia al tratamiento parenteral por efecto secundario 28 % (n=15).
- 3 - No querer interrumpir la terapia antirretroviral con AZT 18 % (n=9).
- 4 - Intolerancia primaria a los antivíricos parenterales 14 % (n=7).
- 5 - Infección del catéter durante el tratamiento parenteral 8 % (n=4).

	Edad, Sexo, GR	Karnofsky Grupo (G)	CD 4	SIDA-CMV	AÑO *	CMV-IVTO
Pt.1	30, V, ADVP	100 G1	100	9	89	8
Pt. 2	37, V, ADVP	70 G1	92	23	90	15
Pt.3	34, V, HX	60 G1	-	30	90	2
Pt.4	29, V, ADVP	80 G1	78	8	89	11
Pt.5	36, V, HX	60 G1	27	0	89	8
Pt.6	34, V, ADVP	50 G1	41	8	90	7
Pt.7	43, M, Hetero.	90 G1	30	1	89	3
Pt.8	27, V, ADVP	70 G1	30	0	90	4
Pt.9	40, V, HX	70 G3	18	21	90	0
Pt.10	30, V, HX	60 G1	30	14	90	4
Pt. 11	33, V, ADVP	100 G3	134	20	90	0
Pt.12	34, V, HX	60 G1	27	11	89	26
Pt.13	26, V, HX	20 G1	4	4	89	1
Pt.14	28, M, ADVP	70 G1	10	0	90	5
Pt.15	29, V, ADVP	20 G2	6	17	90	0
Pt.16	27, V, ADVP	50 G1	50	11	90	36
Pt.17	40, V, HX	80 G2	14	13	90	0
Pt.18	45, V, HX	50 G2	20	15	90	0
Pt.19	43, V, HX	70 G1	50	24	90	8
Pt.20	34, V, HX	50 G1	21	18	91	5
Pt.21	36, V, HX	80 G2	9	7	91	0
Pt.22	34, M, Hetero.	90 G3	40	4	91	0
Pt.23	44, V, HX	60 G1	12	19	91	3
Pt 24	40, V, HX	60 G1	17	0	91	7
Pt.25	27, V, HX	80 G3	31	36	91	0
Pt.26	31, V, ADVP	40 G3	14	0	91	0

TABLA 3: Características sistémicas y epidemiológicas de los pacientes. (\*): fecha de diagnóstico de la retinitis CMV; CD4: linfocitos CD4/mm<sup>3</sup> ; CMV-IVTO : intervalo en semanas desde el diagnóstico de la retinitis hasta la inclusión en el estudio ; GR: grupo de riesgo; M: mujer Pt: paciente; SIDA-CMV: intervalo en meses desde el diagnóstico de SIDA al de la retinitis; V: varón.

	Edad, Sexo, GR	Karnofsky	CD 4	SIDA-CMV	AÑO *	CMV-IVTO
		Grupo (G)				
Pt.27	50, V, HX	80 G3	28	7	91	0
Pt.28	47, V, HX	40 G1	15	8	91	4
Pt.29	29, V, ADVP	40 G1	11	23	91	4
Pt.30	33, M, ADVP	60 G1	3	26	92	3
Pt.31	32, V, HX	80 G1	-	6	93	9
Pt.32	28, V, ADVP	90 G3	16	32	92	0
Pt.33	30, V, HX	90 G3	234	6	92	0
Pt.34	27, M, ADVP	70 G1	10	19	92	7
Pt.35	43, V, HX	70 G2	7	26	93	0
Pt.36	33, M, ADVP	60 G3	60	18	90	0
Pt.37	36, V, HX	30 G2	12	5	88	0
Pt.38	38, V, ADVP	70 G3	93	10	91	0
Pt.39	27, M, ADVP	100 G3	84	15	90	0
Pt.40	58, V, HX	70 G3	4	8	89	0
Pt.41	46, V, HX	60 G3	46	6	90	0
Pt.42	31, V, HX	90 G3	20	5	89	8
Pt.43	53, V, otros	30 G2	79	3	90	0
Pt.44	30, V, HX	60 G3	74	18	90	0
Pt.45	31, V, HX	60 G1	7	22	91	20
Pt.46	31, V, ADVP	40 G3	89	12	91	0
Pt.47	31, V, ADVP	90 G3	30	-	89	0
Pt.48	28, V, HX	80 G3	72	7	90	0
Pt.49	26, V, ADVP	80 G3	23	33	91	0

TABLA 3 (cont): Características sistémicas y epidemiológicas de los pacientes. (\*): fecha de diagnóstico de la retinitis CMV; CD4: linfocitos CD4/mm<sup>3</sup> ; CMV-IVTO : intervalo en semanas desde el diagnóstico de la retinitis hasta la inclusión en el estudio ; GR: grupo de riesgo; M: mujer Pt: paciente; SIDA-CMV: intervalo en meses desde el diagnóstico de SIDA al de la retinitis; V: varón.

	Parenteral **	Intravítreo *	P
<u>Sexo</u>			
Varones	42 (75%)	42 (86%)	0,18
Mujeres	14 (25%)	7 (14%)	
Edad	33 ± 6 (25-51), 32	35 ± 8 (26-58), 33	0,54
<u>Grupo de riesgo</u>			
ADVP	31 (55%)	20 (41%)	0,14
Hx.	18 (32%)	26 (53%)	
Hetero.	6 (11%)	2 (4%)	
Otros	1 (2%)	1 (2%)	
SIDA-CMV	13 ± 11 (0-41), 12	13 ± 10 (0-36), 11	0,37
SIDA=CMV	8 (15%)	5 (10%)	
Karnofsky	50 ± 20 (10-50), 50	66 ± 20 (20-100), 70	0,004
CD4	36 ± 34 (1-90), 24	41 ± 43 (3-234), 27	0,37
<u>Año diag. CMV (1)</u>			
88-89-90	10 (18%)	29 (59%)	0.001
91-92-93	46 (72%)	20 (40%)	
<u>CMV Extraocular (2)</u>			
si	19 (37%)	9 (15%)	0,03
no	32 (63%)	40 (85%)	

TABLA 4: Comparación de los factores epidemiológicos y sistémicos de los pacientes tratados con ganciclovir intravítreo (\*), frente al grupo control con tratamiento parenteral (\*\*). Los valores vienen dados con la media ± desviación standard el rango y la mediana. Al lado de cada paciente el porcentaje correspondiente. CD4 en mm<sup>3</sup>. SIDA-CMV: intervalo SIDA-retinitis por citomegalovirus en meses, SIDA=CMV: intervalo = 0. (1) Año de diagnóstico de la retinitis CMV, (2) enfermedad extraocular por CMV al diagnóstico de la retinitis.

## TRATAMIENTO DE INDUCCION (tabla 5)

En 51 ojos, 37 ptes. , se realizó un curso de inducción con ganciclovir intravítreo, de ellos 17 tenían afectación unilateral y 20 bilateral de los que todos menos 6 recibieron tratamiento de inducción simultáneamente en ambos ojos (tres porque el ojo adelfo no recibió ningún tipo de tratamiento - núms. 11, 17 y 46 - y los tres restantes porque la inducción se hizo intravenosa- num. 5, 20 y 34).

En 36 ojos se utilizaron dosis de 200 µg bisemanales durante 3 semanas, en 6 ojos durante 4 semanas y en los 9 restantes las dosis fueron de 400 µg semanales durante 4 semanas.

El 92% (n=47) de los ojos respondieron adecuadamente a la inducción , siendo los primeros signos de respuesta la pérdida de la intensidad de los infiltrados retinianos más temprana y llamativa en su centro y más tardía y lenta en su borde, que mantenía por más tiempo la apariencia de actividad e incluso en algunos casos avanzaba levemente (foto 1); la retinitis a la vez que perdía intensidad iba tomando una apariencia más granulosa (fotos 1 y 2).

Utilizando dosis de 200 µg durante tres semanas, tanto el porcentaje de respuestas totales (P=0,4) durante el mantenimiento (59 %, n=17) como el tiempo de aparición de las mismas (media  $5 \pm 2$  semanas, 3-8, mediana 4), fueron similares a las obtenidas con dosis de 400 µg durante 4 semanas ( 67 % n=6; media  $4 \pm 0$  semanas, 3-4, mediana 4, sin que hubiera suficiente número de casos para el análisis estadístico del tiempo de aparición).

Dos ptes. con afectación bilateral (8 % n=4) mostraron una ausencia clara y simétrica de respuesta al tratamiento de inducción:

Uno de ellos con una retinitis diagnosticada 36 semanas antes (núm. 16), había sufrido 4 recidivas previas con las consiguientes reinducciones primero con foscarnet y luego con ganciclovir parenteral, así tras 7 y 4 semanas consecutivas respectivamente, de tratamiento de inducción con dosis bisemanales de 200 µg (3 semanas) inicialmente y de 400 µg más tarde, no se consiguió detener el avance de la retinitis.

El segundo (núm. 45) recibió previamente 4 semanas de tratamiento parenteral con buena respuesta inicial pero a las 2 semanas de interrumpirlo sufrió reactivación y bilateralización; a las 20 semanas del diagnóstico, se inició el tratamiento de inducción intraocular bilateral con una dosis semanal de 400 µg sin que tras 8 semanas se hubiera logrado detener la progresión larvada

("smoldering") por lo que se intentó con dosis bisemanales durante tres semanas sin poder evaluarse el resultado final pues abandonó el estudio falleciendo al poco en su domicilio aunque la respuesta inicial había sido muy escasa.

	Inducción	Manto.	Respuesta (1)	Recidiva	Tiempo Total **	Dosis
Pt.1 OD	si 3	si	Total 4	si 16	45	51
Pt.2 OD	si 3	si	Parcial	si 8	14	20
Pt.3 OD	no 2	si	Parcial	si 10	13	16
OI	no 2	si	Parcial	no 4	4	4
Pt.4 OD	no 0	si	Total	no 11	11	11
Pt.5 OD	no 0	si	Total	no 11	11	11
OI	si 3	si	Total 7	no 7	7	10
Pt.6 OD	si 3	si	Parcial	no 11	11	14
OI	si 3	si	Total 8	no 11	11	14
Pt.7 OD	no 0	si	Total	no 9	9	9
Pt.8 OI	no 6	si	Parcial	si 10	10	10
Pt.9 OD	si 3	si	Total 4	no 8	8	11
OI	si 3	si	Parcial	no 8	8	11
Pt.10 OD	no 7	si	Parcial	si 4	6	8
Pt.11 OI *	si 3	si	Parcial	no 5	5	8
Pt.12 OD	no 4	si	Parcial	si 4	7	10
OI	no 4	si	Parcial	si 4	7	10
Pt.13 OD	si 4	no	-	-	4	8
Pt.14 OD	no 0	si	Parcial	si 5	8	11
OI	no 0 BL	si	Parcial	no 7	7	7
Pt.15 OI	si 3	no	-	-	3	6
Pt.16 OD	si 7	no	NO	-	7	14
OI	si 4	no	NO	-	4	8
Pt.17 OI *	si 3	si	Parcial	si 11	11	14
Pt.18 OD	si 3	no	-	-	3	6
OI	si 3	no	-	-	3	6
Pt.19 OD	si 3	no	-	-	3	6
Pt.20 OD	si 3	no	Parcial	-	3	6
OI	no 7	si	Parcial	si 6	6	6

TABLA 5: Curso del tratamiento con ganciclovir intravíteo. (BL): bilateralización. Inducción intravítrea: (si) con su duración en semanas, (#) : dosis de 400 microgramos durante 4 semanas , (no): con los días sin tratamiento parenteral. Manto: Mantenimiento. (1): semana en la que aparece la respuesta total cuando la inducción y el mantenimiento son intraoculares. (\*): bilateral con tratamiento unilateral. (\*\*) : tiempo total en semanas, incluidas reinducciones y mantenimientos posteriores.

	Inducción	Manto.	Respuesta (1)	Recidiva	Tiempo Total **	Dosis
Pt.21 OI	si 3	si	Parcial	si 12	12	15
Pt.22 OI	si 3	si	Total 7	no 49	49	52
Pt.23 OD	no 0	si	Total	no 18	18	18
OI	no 0 BL	si	Parcial	si 5	8	11
Pt.24 OD	no 0	si	Total	no 5	5	5
Pt.25 OD	si 3	si	Total 4	si 16	37	43
OI	si 3 BL	si	Total 7	no 12	12	15
Pt.26 OD	si 3	si	Total 6	no 6	6	9
Pt.27 OD	si 3	si	Parcial	no 9	9	12
OI	si 3	si	Parcial	no 9	9	12
Pt.28 OD	no 7	si	Parcial	no 8	8	8
OI	no 7	si	Parcial	no 8	8	8
Pt.29 OD	no 7	si	Parcial	no 4	4	4
Pt.30 OD	no 0	si	Parcial	no 4	4	4
Pt.31 OD	si 3	si	Parcial	si 10	13	19
Pt.32 OD	si 3 BL	si	Total 6	no 42	43	46
Pt.33 OI	si 3	si	Total 3	si 26	48	54
Pt.34 OD	si 3	si	Parcial	no 7	7	10
OI	no 4	si	Total	no 46	46	46
Pt.35 OD	si 3	si	Total 3	no 15	15	18
Pt.36 OD	si 4 #	si	Total 4	no 16	16	16
OI	si 4 #	no	-	-	4	4
Pt.37 OD	si 4 #	no	-	-	4	4
OI	si 4 #	si	Total 4	no 12	12	16
Pt.38 OD	si 4 # BL	si	Total 4	no 12	12	12
OI	si 4 #	si	Total 4	no 12	12	12
Pt.39 OI	si 4	si	Total 4	no 52	52	56
Pt.40 OD	si 4	si	Total 4	si 12	20	24

TABLA 5 (cont): Curso del tratamiento con ganciclovir intravíteo. (BL): bilateralización. Inducción intravítrea: (si) con su duración en semanas, (#) : dosis de 400 microgramos durante 4 semanas , (no): con los días sin tratamiento parenteral. Manto: Mantenimiento. (1): semana en la que aparece la respuesta total cuando la inducción y el mantenimiento son intraoculares. (\*): bilateral con tratamiento unilateral. (\*\*): tiempo total en semanas, incluidas reinducciones y mantenimientos posteriores.

	Inducción	Manto.	Respuesta (1)	Recidiva	Tiempo Total **	Dosis
Pt.41 OD	si 3	si	Total 4	si 28	36	36
Pt.42 OD	si 3	si	Total 5	no 32	117	126
OI	si 4 #	si	Total 4	no 52	52	52
Pt.43 OD	si 3	no	-	-	3	6
OI	si 3	no	-	-	3	6
Pt.44 OD	si 3	si	Total 3	no 48	48	61
OI	si 3	si	Total 3	no 48	48	61
Pt.45 OD	si 4 #	no	NO	-	11	14
OI	si 4 #	no	NO	-	11	14
Pt.46 OI *	si 4 #	si	Parcial	no 8	8	8
Pt.47 OD	si 3	si	Total 3	no 24	48	54
Pt.48 OD	si 3	si	Total 4	si 12	44	57
OI	si 3	si	Total 4	si 12	44	57
Pt.49 OD	si 4 #	si	Total 4	no 24	56	56

TABLA 5 (cont): Curso del tratamiento con ganciclovir intravíteo. (BL): bilateralización. Inducción intravítrea: (si) con su duración en semanas, (#) : dosis de 400 microgramos durante 4 semanas , (no): con los días sin tratamiento parenteral. Manto: Mantenimiento. (1): semana en la que aparece la respuesta total cuando la inducción y el mantenimiento son intraoculares. (\*): bilateral con tratamiento unilateral. (\*\*) : tiempo total en semanas, incluidas reinducciones y mantenimientos posteriores.

## TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO (Tabla 5)

Recibieron tratamiento de mantenimiento con dosis semanales de 200 µg de ganciclovir un total de 57 ojos, con un seguimiento medio hasta la primera recidiva o abandono, de  $16 \pm 14$  semanas (4-52) y una mediana de 11 semanas. Este número de ojos correspondía a 42 ptes. de los que 21 tenían afectación unilateral y 21 bilateral de los que 6 recibieron tratamiento monocular de mantenimiento por mala visión en el contralateral (núms. 11, 17 y 46) o por tratamientos asimétricos en los que sólo dió tiempo a que el ojo contralateral recibiera una inducción intravítrea (núms. 20, 36 y 37).

### 1) - RESPUESTA

Para evitar el sesgo en la valoración de la respuesta al ganciclovir intraocular, originado por un tratamiento parenteral previo, los ptes. se separaron en dos grupos:

#### **A) - Pacientes con tratamiento de inducción y de mantenimiento intravítreo.**

Tras obtener una buena respuesta al tratamiento de inducción intraocular 37 ojos (30 ptes.) recibieron terapia ininterrumpida de mantenimiento, objetivándose una respuesta total en el 70% (n=26) con un tiempo medio de aparición de  $4 \pm 1$  semanas (3-8, mediana 4) (fotos 2, 3 y 4). Es más en 2 ojos (ptes. núm. 36 OI y 37 OD) que no recibieron tratamiento de mantenimiento, la respuesta era ya total al finalizar la inducción.

No se ha encontrado relación estadísticamente significativa entre el tipo de respuesta (total o parcial) y los factores sistémicos y epidemiológicos estudiados como: el sexo (P=0,7), la edad (P=0,3) el pertenecer a un determinado grupo de riesgo (P=0,2), o a los diferentes grupos en los que se dividió a los pacientes (P=0,3), las cifras de linfocitos CD4 (P=0,8), el índice de Karnofsky (P=0,2) y el intervalo SIDA- CMV (P=0,7); ni tampoco con la terapia antirretroviral concomitante (AZT si/no) (P=0,3), ni con los factores intrínsecos o locales como la uni o bilateralidad (P=0,3), la localización (P=0,4) y la extensión de la retinitis, aunque las menos extensas mostraron cierta tendencia (P=0,15) hacia una respuesta más completa.

## **B ) - Inducción o mantenimiento IV previo al mantenimiento Intravítreo.**

Un total de 20 ojos (15 ptes. : 7 unilaterales y 8 bilaterales de los que 3 -núms 5, 20 y 34 - recibieron inducción intravítrea en el ojo adelfo) recibieron mantenimiento intravítreo tras terapia intravenosa, con una media de seguimiento hasta la primera recidiva o abandono, de  $9 \pm 9$  semanas (4-46, mediana 6). El intervalo medio entre la interrupción del tratamiento parenteral y el inicio del mantenimiento intravítreo fue de  $3 \pm 3$  días (0-7, mediana 2); en 9 ojos ambos eventos fueron simultáneos y en los 11 restantes el intervalo oscilaba entre 2-7 días (mediana 6).

En los ojos con respuesta total (n=6) el intervalo medio de tiempo sin tratamiento fue de  $1 \pm 2$  días (0-4 , mediana 0), y en aquéllos (n=14) con respuesta parcial fue de  $4 \pm 3$  días (0-7, mediana 4). Sólo el OD del núm. 34 con un intervalo de tiempo sin tratamiento de 4 días mantuvo durante la terapia de mantenimiento intraocular la respuesta total conseguida con ganciclovir IV. En tres ojos de sendos ptes. (núms. 14 OD, 23 OI y 30 OD), sin solución de continuidad entre ambos tratamientos, la terapia intraocular de mantenimiento, no logró hacer total la respuesta parcial obtenida con el parenteral.

Si bien en todos los casos la retinitis estaba estabilizada, es decir se tenía la seguridad de que no había avanzado antes de ser incluidos en el estudio, sólo en 5 ojos se había conseguido una cicatrización total durante el tratamiento parenteral (tabla 5) que se mantuvo durante el mantenimiento intraocular. A éstos hubo que añadir otro más en el que la cicatrización se hizo total durante el mismo (núm. 5 OD). En el 70 % restante se mantuvo un borde de actividad sin que se consiguiera hacerlo desaparecer a lo largo del tratamiento de mantenimiento con ganciclovir intravítreo.

Tras la cicatrización conseguida con el tratamiento, el aspecto oftalmoscópico era el de una retina adelgazada y atrófica que dejaba ver con claridad los vasos coroideos subyacentes (foto 3). En el lugar donde se encontraban los infiltrados retinianos y según iban perdiendo intensidad durante el tratamiento, aparecían los siguientes hallazgos oftalmoscópicos, característicos de una retinitis CMV cicatricial:

Con frecuencia se apreciaba una fina pigmentación moteada y dispersa a nivel del EPR que se hacía más llamativa e intensa según iba pasando el tiempo

pudiendo aparecer entonces acúmulos de pigmento abigarrados o formando espículas que delimitaban con claridad la extensión inicial de la retinitis en ocasiones poco manifiesta en el momento del diagnóstico (fotos 2 y 3).

También era frecuente el que los vasos, tanto las venas como las arterias retinianas en el interior de la cicatriz, aparecieran exangües (fotos 3 y 8), como finos cordones transparentes que en casos de retinitis extensas podía comprometerse gran parte de la circulación retiniana. En ocasiones la afectación vascular generalmente venosa, se ponía de manifiesto en forma de *periflebitis* localizada en el seno de la retinitis permaneciendo varios meses visible a pesar de haberse obtenido una respuesta total (fotos 2 y 4) sin que las recidivas en estos casos fueran más tempranas ni se produjeran desde ésta zona.

Con menos frecuencia, en el interior de las cicatrices aparecían infiltrados gruesos de aspecto blanco-nacarado brillante, con bordes mal delimitados, y que parecían ser depósitos de calcio y/o restos inflamatorios compactos, que en ocasiones con el tiempo, terminaban reabsorbiéndose (foto 5).

No era infrecuente que tras la cicatrización apareciera una placa blanco grisácea con el aspecto liso de la fibrosis y/o gliosis retiniana, ocupando a veces gran parte de la cicatriz, dificultando en ocasiones el diagnóstico diferencial con un borde de actividad generalmente más blanquecino, granuloso y acompañado de hemorragias (fotos 5 y 8).

Sólo en el OD (1,4 %) del pte. núm. 25 (2,0 %) se apreció tras más de 6 meses de tratamiento la aparición de un infiltrado blanquecino bien delimitado justo en el borde de avance de la retinitis pero que no progresó en el tiempo (foto 1).

Generalmente tanto la respuesta como la recidiva fueron simétricas salvo en el núm. 23, con respuesta total en un ojo y parcial en el contralateral acompañada de una recidiva temprana.

Por último cuando la respuesta era parcial en la oftalmoscopia quedaban visibles conjuntamente con los hallazgos oftalmoscópicos característicos ya mencionados (fotos 1 y 8), uno o varios infiltrados retinianos de aspecto granuloso con poco brillo y no tan expresivos como los anteriores al inicio del tratamiento y generalmente localizados en el borde de la cicatriz, aunque también en su seno.

## 2) - RECIDIVA O PROGRESION (tablas 5 y 6)

Se objetivó recidiva de la retinitis durante el tratamiento de mantenimiento en 19 ojos (33 %) de 17 ptes. con una mediana de aparición de 28 semanas o lo que es lo mismo, el 50% de los ojos tuvieron un intervalo libre de recidiva o de enfermedad de 28 semanas. Cuando tanto la inducción como el mantenimiento se habían hecho con ganciclovir intravítreo, la mediana del intervalo libre de recidiva se mantuvo en 28 semanas frente a las 10 semanas ( $P=0,0052$ ) de mediana en los ojos que habían recibido mantenimiento sin inducción intraocular previa (figura 2).

Los ojos sin una inducción intravítrea previa y que habían recidivado, tenían un intervalo medio de tiempo entre la interrupción del tratamiento parenteral y el inicio del intraocular de  $4 \pm 3$  días (0-7, mediana 4), frente a los  $2 \pm 3$  (0-7 días, mediana 0), de los mismos que no lo habían hecho, pero sin diferencias significativas ( $P=0,14$ ); es decir, era muy sugerente ( $P=0,12$ ) el que la aparición más temprana de una recidiva en estos casos fuera función del intervalo de tiempo sin tratamiento parenteral.

Cuando la respuesta tras el tratamiento intravítreo era total ( $n=33$ ) el intervalo de tiempo medio sin recidiva fue de  $39 \pm 7$  semanas, frente a las  $9 \pm 6$  (mediana 10) de los ojos ( $n=24$ ) con respuesta parcial ( $P=0,00003$ ); resultados que apenas se modificaron al analizar exclusivamente los casos con inducción y mantenimiento intravítreo.

Con respecto a los parámetros epidemiológicos y sistémicos estudiados (tabla 6), para cada pte. ( $n=42$ ), no influyó en la aparición más temprana de una recidiva ni el sexo, ni la edad, ni el índice de Karnofsky, ni el intervalo SIDA-CMV, ni las cifras de CD4, ni tampoco el pertenecer a cualquiera de los grupos en los que fueron divididos en función del el motivo del inicio del tratamiento intraocular.

Sin embargo sí fue más tardía en aquéllos con una mayor duración de tratamiento antirretroviral concomitante ( $P=0,009$ ) y aunque sin diferencias significativas también existió tendencia ( $P=0,078$ ) a que el intervalo libre de recidiva fuera más largo en los ADVP (media  $40 \pm 7$  semanas, 28-52) que en los Hx. (media  $22 \pm 5$ , 12-21, mediana 20); estos resultados fueron similares a los obtenidos tras excluir a los ptes. sin inducción intravítrea previa.

Analizando los parámetros oftalmológicos recogidos al inicio del estudio (tabla 6), para cada ojo ( $n=57$ ), no influyeron en el intervalo libre de recidiva ni

la extensión, ni la uni o bilateralidad, ni la localización de la retinitis, aunque cuando al inicio del protocolo estaba afectada la zona 1, el intervalo de recidiva fue menor ( $25 \pm 4$ , 15-32, mediana 12) que cuando no lo estaba (media  $40 \pm 6$ , 29-50) ( $P=0,06$ ).

### 3) - TIPOS DE RECIDIVAS (Tabla 7)

En el 90% ( $n=17$ ) de los ojos con recidiva ésta fue del tipo "breakthrough", generalmente precedida de un aumento de la intensidad de los bordes del infiltrado retiniano más o menos cicatricial seguido de un claro avance acompañado o no de la aparición de nuevas lesiones (fotos 1 y 2); cuando el área de recidiva era grande con frecuencia se acompañaba de células en el vítreo que daban lugar a miodesopsias.

Aún eliminando los ojos con intervalos de tiempo sin tratamiento parenteral superiores a los 4 días, para descartar que la predominancia de este tipo de recidiva, se debiera al menos en parte, a que como consecuencia de este intervalo algunas retinitis estuvieran ya recidivadas, el porcentaje de recidivas "breakthrough" alcanzaba el 86 % (84 % de pacientes).

El 10 % ( $n=2$ ) restante sufrió una progresión de tipo "smoldering", caracterizada por la aparición de nuevos infiltrados blanco amarillentos, sin hemorragias, poco manifiestos, generalmente politópicos aunque localizados en una zona próxima al borde de la cicatriz y que con el tiempo se iban haciendo más evidentes según iban confluyendo (foto 8). Este tipo de progresión o avance de la retinitis CMV también ocurrió en el paciente núm. 45 que no respondió a los sucesivos intentos terapéuticos como ya se ha comentado.

En cualquier caso la recidiva que se produjo durante o al interrumpir el tratamiento, se originaba no desde el borde de la cicatriz generalmente menos extensa que la retinitis inicial, sino desde los antiguos límites de ésta (foto 3).

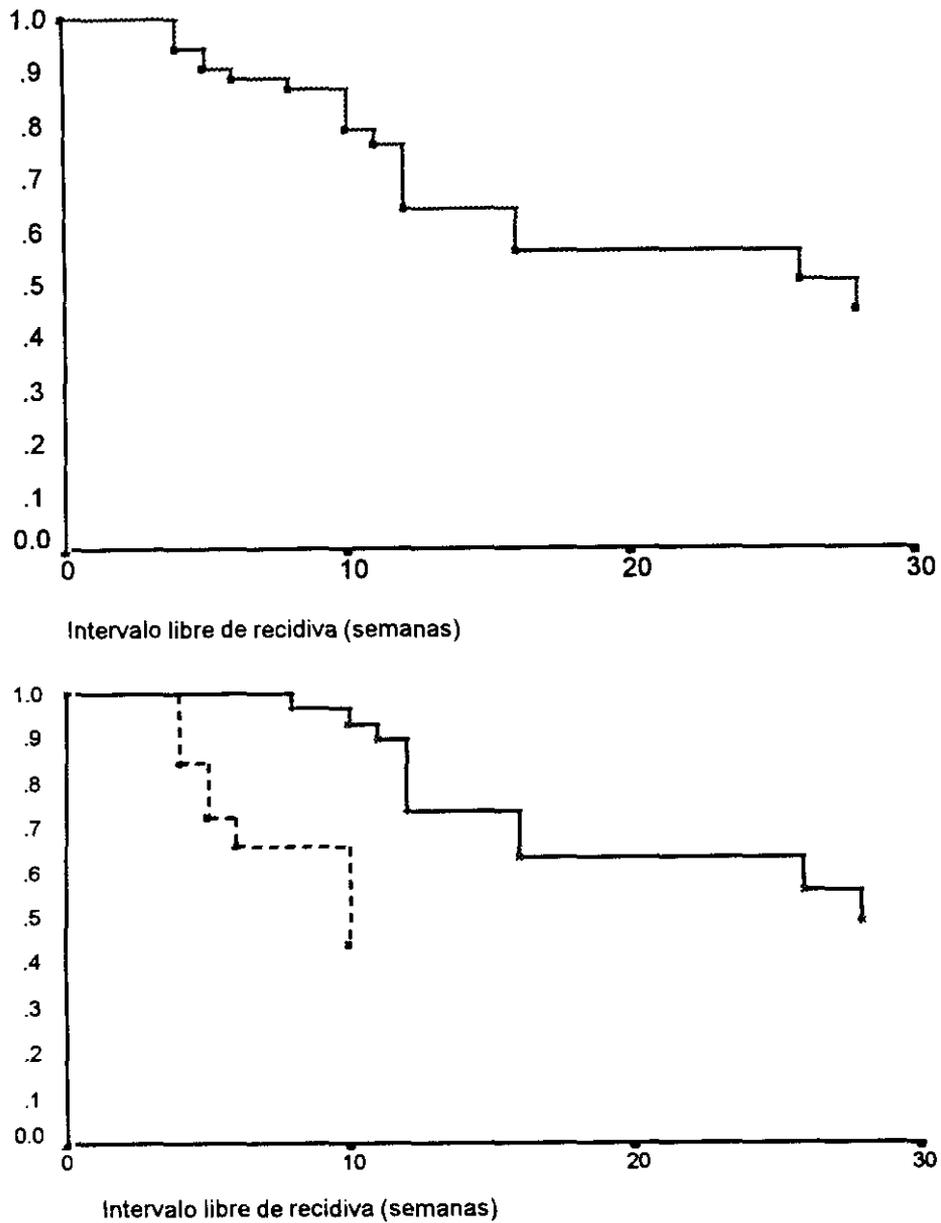


FIGURA 2 : Curvas de Kaplan Meier que muestran la duración en semanas del intervalo libre de recidiva en los 57 ojos (arriba) que recibieron tratamiento de mantenimiento intravítreo y (abajo) en los 37 que fueron tratados con inducción intravítrea previa ( \_\_\_ ) en comparación con los 20 ( ----- ) que no lo fueron.

	Tiempo de recidiva (1)	P (4)
<u>Respuesta</u>		
Total	(n = 33) 39±7 (2)	0,00003
Parcial	(n = 24) 10	
<u>F. Sistem. y Epidem.</u>		
Sexo		0,7
Edad		0,7
Karnofsky		0,3
Intervalo SIDA-CMV		0,7
Grupos		0,7
AZT		0,009
CD4		0,8
Grupos de riesgo		
ADVP	(n * = 18) 40±7 (2)	0,078
Hx	(n * = 22) 20	
<u>F. Oftálmicos (3)</u>		
Extensión		0,23
Zonas		
1	(n = 37) 12	0,06
2-3	(n = 20) 40±6 (2)	
Bilateral		0,76

TABLA 6: Influencia de los distintos factores (F.) sistémicos (Sistem.), epidemiológicos (Epidem.) y oftálmicos en la recidiva de la retinitis CMV durante el tratamiento intravítreo de mantenimiento. (1) Mediana ó (2) media en semanas (Kaplan Meier), (3) al ser protocolizados. (n) ojos, (n\*) pacientes. (4) Test de Long-Rank ó modelo de regresión de Cox.

#### 4) - TRATAMIENTO DE LAS RECIDIVAS

Tras haber sufrido recidiva o progresión de la retinitis bien durante el tratamiento de mantenimiento, 13 ptes. (15 ojos), bien tras su abandono 5 pacientes (núms. 32, 42, 47, 44 AO y 49) (6 ojos), fueron tratados con un segundo curso de inducción similar en dosis y duración al inicial; todos lo completaron salvo los núm. 10 y 32 que en la segunda y primera semana respectivamente sufrieron una endoftamitis que obligó a interrumpir la terapia intraocular.

La respuesta obtenida tras la inducción fue buena en todos salvo en tres ojos (16%) (ptes. 23 OI y 44 AO).

En el primer caso se interrumpió el tratamiento definitivamente ante un severo agravamiento de su estado general a pesar de que en el ojo contralateral se mantenía una respuesta total sin recidiva previa. En el segundo, tras interrumpir (sin recidiva previa) la administración intravítrea por la aparición de enfermedad extraocular por CMV, sufrió una recidiva temprana durante el tratamiento con ganciclovir parenteral tras la cual recibió esta segunda inducción intraocular con una ausencia de respuesta bilateral y simétrica a pesar de que el tratamiento se prolongó una semana más, dada la mala visión y el estadio preterminal, se mantuvo el tratamiento 2 semanas más con dosis de 400 µg interrumpiéndose sin que la retinitis hubiera detenido su avance. Al haberse intercalado, en este caso un curso parenteral no se contabilizaron estas últimas semanas para el seguimiento total aunque sí las dosis para el análisis de las complicaciones (tabla 5).

Diez ptes. (11 ojos) con un intervalo medio de tiempo desde el diagnóstico de la retinitis de  $24 \pm 11$  semanas (12-48, mediana 24) iniciaron un segundo curso de mantenimiento, una vez excluido un caso con una hemorragia vítrea temprana que dificultó la oftalmoscopia, el 60 % (n=6) tuvieron una respuesta total.

Siete ojos del total (ptes. núm. 1, 2, 25 OD, 40, 33 y 48 AO) habían recidivado previamente durante el primer curso de mantenimiento (tabla 5), sin embargo tras un seguimiento medio desde el inicio de esta segunda reinducción de  $17 \pm 12$  semanas (3 - 32, mediana 16), no se objetivó progresión en ninguno de ellos. De los 3 restantes (ptes. núms. 42, 47 y 49) con recidiva previa tras abandonar el primer curso de tratamiento intraocular, los 2 últimos sufrieron recidiva durante este segundo mantenimiento a las 22 y 32 semanas respectivamente.

El núm. 42, que sufrió por segunda vez progresión (“breakthrough”) de la retinitis tras abandonar el tratamiento intraocular junto con las otras dos recidivas durante este segundo curso de mantenimiento (núms. 47 y 49), recibieron una tercera inducción intraocular similar en dosis y duración, a las previos. En todos ellos la respuesta fue total y no recidivaron tras 64, 8 y 8 semanas de mantenimiento respectivamente.

## SEGUIMIENTO TOTAL

El seguimiento medio total de los 57 ojos (42 ptes.) que recibieron tratamiento de mantenimiento, incluidas subsiguientes reinducciones y mantenimientos, fue de  $21 \pm 21$  semanas (4 -117, mediana 11). Si se incluyen los 49 ptes. del estudio (incluidas inducciones) la duración media del mismo fue de  $18 \pm 20$  semanas (3 -117, mediana 10).

## BILATERALIZACIONES

Cuando se inició el estudio el 42 % (n=21) de los casos tenían afectación bilateral, sin embargo tres sólo recibieron tratamiento intraocular monocular por mala agudeza visual en el contralateral.

A lo largo del mismo (tabla 7), cinco (núms. 14, 23, 25, 32 y 37) (18 % del total, 23 % de los unilaterales que iniciaron el tratamiento de mantenimiento) sufrieron afectación del ojo adelfo que fue tratado en todos los casos menos en uno (núm. 32) con ganciclovir intravítreo (tablas 5 y 7); sólo dos de ellos (núms. 14 y 23) habían recibido previamente tratamiento anti-CMV parenteral durante 5 y 3 semanas respectivamente.

El intervalo de tiempo desde la inclusión en el estudio hasta la aparición de la bilateralización fue de 6, 6, 16, 38 y 4 semanas respectivamente (mediana 6, media  $14 \pm 14$ ) y en todos salvo en un caso no hubo dudas diagnósticas; en este último (núm. 23) y tras una inducción parenteral pasó a recibir terapia intraocular en el OD, presentando a la vez unas lesiones en el polo posterior del OI que se etiquetaron de exudados algodonosos, pero que a lo largo del tratamiento fueron tomando un aspecto granuloso para después extenderse con el típico aspecto de retinitis CMV (foto 7).

Tras 20 (64 semanas del diagnóstico e inicio de la terapia intraocular) y 16 semanas respectivamente (76 semanas del diagnóstico e inicio de la terapia

intraocular) de haber suspendido el tratamiento intravítreo y sin estar recibiendo terapia parenteral los núms 33 y 39 sufrieron bilateralización de la retinitis.

De 105 ptes. con retinitis CMV estudiados en el Servicio de Oftalmología del Hospital de la Princesa, 4 con infección monolateral que no recibieron tratamiento parenteral sufrieron bilateralización a las 8, 8, 4 y 24 semanas del diagnóstico respectivamente. Los dos primeros fueron incluidos en este estudio (ptes. núm. 42 y 46).

Por otra parte de 3 pacientes con infección monolateral a los que tras 4, 20 y 8 semanas se les interrumpió la administración parenteral de ganciclovir, sólo el primero (núm. 45) sufrió bilateralización a las 4 semanas de la interrupción, falleciendo los 2 restantes, 19 y 4 meses después con la infección unilateral.

Si se analizan estos 10 ptes. que podrían haber sufrido una bilateralización durante el estudio (5 la sufrieron) una vez subdivididos en función del tiempo en que aconteció la misma en: bilateralizaciones tempranas (n=6), con una mediana de tiempo aparición de 7 semanas (media  $7 \pm 2$ , 4-8) y tardías (n=4) mediana 51 semanas (media  $48 \pm 27$ , 16-76), no se encontraron diferencias significativas al comparar para cada grupo los factores sistémicos, epidemiológicos y oftálmicos estudiados.

	Síntomas Extensión (%)	Localización	AV Inicio / Fin	Tipo Recidiva	Otros
Pt.1 OD	si 40	Z 1	1-1	B	Ca Mc
Pt.2 OD	si 40	Z 2	0,8 - 0,4	B	V IC Mc
Pt.3 OD	si 40	Z 1	1-1	B	Mc
OI	si 40	Z 1 P	0,1-cd	-	AO V Mc
Pt.4 OD	si 50	Z 1 P	0,2-cd	-	AO
Pt.5 OD	no 30	Z 2	1-1	-	Mc
OI	no 20	Z 3	1-1	-	Mc
Pt.6 OD	si 30	Z 1 P M	0,2-cd	-	AO Mc
OI	si 20	Z 1	0,6-1	-	Mc V
Pt.7 OD	no 20	Z 2	1-1	-	-
Pt.8 OI	si 30	Z 1 P M	cd-cd	B	-
Pt.9 OD	si 10	Z 3	1-0,8	-	V
OI	si 30	Z 1	0,5-0,3	-	V
Pt.10 OD	no 30	Z 2	1-npl	B	Endof. Mc
Pt.11 OI *	si 20	Z 2	1-1	-	Mc
Pt.12 OD	si 30	Z 1 P	0,8-0,8	B	AO Mc
OI	si 40	Z 1 M	0,8-0,8	B	AO Mc
Pt.13 OD	si 10	Z 1 P	0,5-0,4	-	-
Pt.14 OD	si 30	Z 1	0,6-0,3	B	-
OI	no 40 BL	Z 1 M	0,8-pp	-	Endof.
Pt.15 OI	si 40	Z 2	1-1	-	**
Pt.16 OD	si 40	Z 1 P M	0,1-0,1	-	** AO
OI	si 40	Z 1 M	cd-cd	-	** AO
Pt.17 OI *	si 30	Z 1 P	0,5-0,5	B	AO
Pt.18 OD	si 30	Z 2	-	-	V Mc
OI	si 30	Z 2	-	-	V Mc
Pt.19 OD	si 30	Z 1	0,5-npl	-	Mc Endof.
Pt.20 OD	no 10	Z 2	1-1	-	Mc
OI	si 30	Z 1 P	1-1	B	Mc

TABLA 7: Datos oftalmológicos. (\*) bilateral pero tratamiento unilateral; (AO) atrofia óptica; (B) recidiva tipo "Breakthrough"; (BL) bilateralización; (Ca) calcio; (cd) cuenta dedos; (DR) desprendimiento de retina regmatógeno; (DRS) seroso; (Endof) endoftalmitis; (HV): hemorragia vítrea; (IC) iridociclitis; (M) mácula; (Mc) microangiopatía (\*\* excluido); (npl) no percepción de luz; (P) papila; (pp) percibe y proyecta; (Pt) paciente; (S) recidiva tipo "smoldering"; (Z) zona.

	Síntomas Extensión	Localización	AV Inicio / Fin	Tipo Recidiva	Otros
Pt.21 OI	si 40	Z 1 P	1-1	B	Mc
Pt.22 OI	si 30	Z 1 P	1-1	-	Mc
Pt.23 OD	no 10 BL	Z 1	1-0,8	-	Mc
OI	no 10	Z 1	0,8-0,6	B	Mc
Pt.24 OD	si 20	Z 1 M	0,8-0,8	-	**
Pt.25 OD	si 30	Z 2	0,9-0,4	B	Mc Endof. DR V
OI	no 30 BL	Z 2	0,8-0,8	-	Mc Ca
Pt.26 OD	si 30	Z 1 M	0,4 -0,5	-	Mc DRS
Pt.27 OD	si 10	Z 1 M	0,3-0,3	-	Mc
OI	si 50	Z 2	0,8-0,8	-	Mc Ca V
Pt.28 OD	si 30	Z 1 M	0,3-0,3	-	Mc Ca
OI	si 50	Z 1 M	0,3-0,3	-	Mc Ca
Pt.29 OD	si 40	Z 1 P	0,5-0,5	-	Mc
Pt.30 OD	si 10	Z 1	1-1	-	Mc
Pt.31 OD	si 50	Z 1 P	0,8-0,8	S	Mc AO
Pt.32 OD	no 30 BL	Z 1	0,8-npl	-	Endof.
Pt.33 OI	si 20	Z 1 P M	cd-0,1	B	Mc
Pt.34 OD	si 40	Z 2	1-pl	-	Mc DR
OI	no 20	Z 3	1-1	-	Mc
Pt.35 OD	si 20	Z 3	1-1	-	Mc
Pt.36 OD	si 40	Z 1	0,3-0,3	-	**
OI	si 30	Z 2	0,3-pl	-	** DR
Pt.37 OD	no 50 BL	Z 1	1-1	-	Mc
OI	si 30	Z 2	0,9-0,9	-	Mc
Pt.38 OD	si 50	Z 1 M	1-1	-	**
OI	si 15	Z 1 M	0,6-0,6	-	**
Pt.39 OI	no 50	Z 2	1-0,2	-	Mc IC HV DR
Pt.40 OD	si 40	Z 1 P	0,8-0,4	B	AO **

TABLA 7 (cont.): Datos oftalmológicos. (\*) bilateral pero tratamiento unilateral; (AO) atrofia óptica; (B) recidiva tipo "Breaktrough"; (BL) bilateralización; (Ca) calcio; (cd) cuenta dedos; (DR) desprendimiento de retina regmatógeno; (DRS) seroso; (Endof) endoftalmitis; (HV): hemorragia vítrea; (IC) iridociclitis; (M) mácula; (Mc) microangiopatía (\*\* excluido); (npl) no percepción de luz; (P) papila; (pp) percibe y proyecta; (Pt) paciente; (S) recidiva tipo "smoldering"; (Z) zona.

	Síntomas Extensión	Localización	AV Inicio /Fin	Tipo Recidiva	Otros
Pt.41 OD	si 30	Z 2	0,5-pp	S	** IC HV
Pt.42 OD	si 50	Z 1 P	0,9-0,6	-	Mc V AO
OI	no 20	Z 3	1-1	-	Mc V IC
Pt.43 OD	-	Z 2	-	-	**
OI	-	Z 3	-	-	**
Pt.44 OD	si 30	Z 2	1-1	-	**
OI	si 30	Z 1 P M	0,8-0,8	-	**
Pt.45 OD	no 20	Z 3	1-0,8	S	**
OI	no 50	Z 1	1-0,3	S	**
Pt.46 OI *	si 30	Z 1 P	0,7-0,7	-	Mc
Pt.47 OD	no 30	Z 2	1-1	-	Mc
Pt.48 OD	si 70	Z 1 M	0,7- 1	B	**
OI	si 50	Z 1 P	0,9-0,9	B	**
Pt.49 OD	si 30	Z 3	0,5-0,5	-	DR **

TABLA 7 (cont): Datos oftalmológicos. (\*) bilateral pero tratamiento unilateral; (AO) atrofia óptica; (B) recidiva tipo "Breaktrough"; (BL) bilateralización; (Ca) calcio; (cd) cuenta dedos; (DR) desprendimiento de retina regmatógeno; (DRS) seroso; (Endof) endoftalmitis; (HV): hemorragia vítrea; (IC) iridociclitis; (M) mácula; (Mc) microangiopatía (\*\* excluido); (npl) no percepción de luz; (P) papila; (pp) percibe y proyecta; (Pt) paciente; (S) recidiva tipo "smoldering"; (Z) zona.

## EXTENSION Y LOCALIZACION DE LA RETINITIS CMV (tablas 7 y 8)

El borde más posterior de la retinitis se localizó, en el momento de iniciar el estudio, en la zona 1 en el 60 % de los ojos (n= 43) (figura 3), dentro de ésta, la afectación papilar se evidenció en el 20 % del total (n=14). Sólo en un caso (1,4 %) (núm. 17) la retinitis CMV debutó en forma de papilitis aislada acompañándose en los restantes de un foco de retinitis próximo (foto 4) tratándose generalmente de infecciones extensas; así el 57 % tenían más del 40 % de la retina dañada (extensión media  $37 \pm 14$  %, 10-50 mediana 40 %). Si además se añaden aquellos ojos que sufrieron afectación tanto de la papila como de la mácula (n=5) el porcentaje de daño del disco óptico al iniciar el tratamiento ascendió al 27 % del total de ojos.

La retinitis macular como tal, sólo se puso de manifiesto en 1 ojo (1,4 %) de un único pte. (2,0 %) (foto 2) encontrándose en otros dos pequeñas lesiones muy próximas a la mácula que fueron diagnosticadas durante oftalmoscopías rutinarias: al inicio del tratamiento durante el estudio del ojo adelfo por el que refería la aparición de un pequeño escotoma paracentral (pte. núm. 27 OD) en el primer caso y durante el control de las bilateralizaciones a lo largo del tratamiento intraocular (pte. núm. 14 OI) en el segundo.

Sin embargo en el 15 % de los ojos (n=11), el borde más posterior de la retinitis CMV afectaba inicialmente al área macular tratándose de infecciones algo menos extensas (media  $33 \pm 19$  %, mediana 30 %) que cuando se afectaba la papila, pero de más larga evolución, con un intervalo de tiempo medio desde el diagnóstico de la retinitis hasta el inicio del estudio de  $7 \pm 12$  semanas (mediana 4), tiempo superior al del resto de las retinitis encuadradas en las restantes zonas pero sin diferencias significativas (tabla 8).

Las restantes retinitis fueron encuadradas en las zonas 2 ( 28 %) (n=20) y 3 (11 %) (n=8) tratándose generalmente infecciones menos extensas y con un tiempo de evolución más corto, en especial las localizadas en la zona 3 con una extensión media significativamente menor ( $P=0,025$ ) que los casos de afectación papilar (tabla 8).

Al finalizar el estudio el 65 % de los ojos tenían afectada la zona 1 y en el 48 % (n=34) la retinitis se extendía hasta dañar la papila y/o la mácula.

En tres ojos de sendos ptes. con retinitis inicialmente emplazadas en la zona 2 (núms. 2 OD y 25 OD) y zona 3 (núm. 45 OD), como consecuencia de una recidiva durante el tratamiento en los dos primeros y de la no respuesta al

mismo en el tercero, el borde más posterior de la infección retiniana progresó hasta afectar la zona 1.

En el OD del núm. 44 la retinitis avanzó desde la zona 2 hasta afectar el disco óptico al progresar durante el tratamiento con ganciclovir parenteral después de interrumpir el tratamiento intravítreo (por enfermedad extraocular) tras 48 semanas sin recidiva y manteniendo una AV próxima a la unidad, sin que un curso posterior de inducción con ganciclovir intravítreo lograra detener el avance de la retinitis progresando hacia la atrofia óptica bilateral (no contabilizada para el estudio) tras casi año y medio desde el diagnóstico.

En dos casos (núms. 7 y 32) los infiltrados iniciales, situados en las zonas 2 y 1 respectivamente, presentaban un aspecto poco llamativo y mal definido, con un color blanco amarillento ténue sin hemorragias; aspecto que se mantuvo tanto en la primera recidiva como en la bilateralización del segundo (foto 3).

La respuesta al tratamiento fue excelente en ambos desapareciendo totalmente los infiltrados, y es más, al interrumpir la terapia intraocular no se objetivó reactivación o progresión de la retinitis tras 20 semanas (hasta su fallecimiento) en el primer caso, y hasta 4 semanas después, en el segundo.

Excluidos 12 ptes. (19 ojos), uno de ellos por retinopatía diabética de fondo leve y los restantes por tener infecciones extensas donde era difícil la diferenciación de pequeños focos de retinitis CMV, 29 pacientes (78 %) (42 ojos, 82 %), tuvieron a lo largo del seguimiento lesiones compatibles con microangiopatía retiniana relacionada con el SIDA, casi siempre bilaterales (tabla 5).

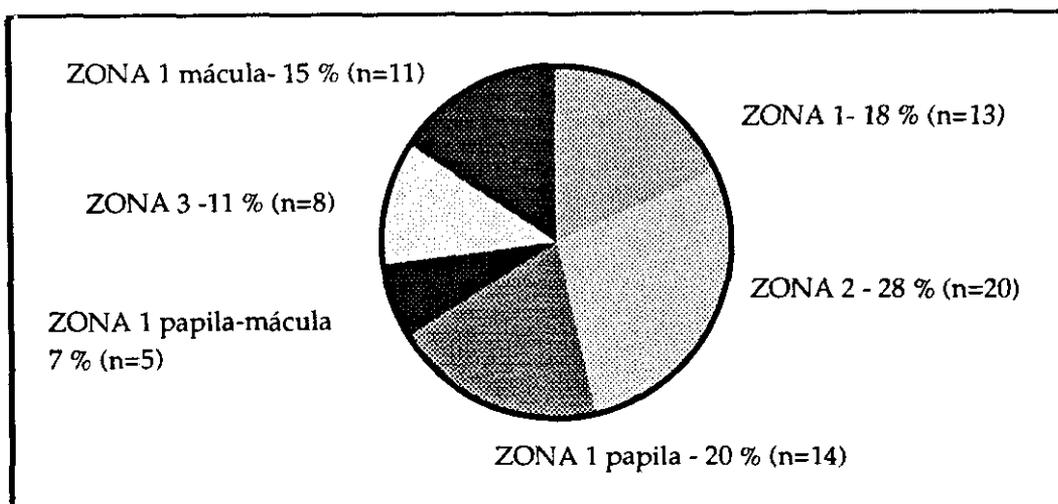


FIGURA 3 : Localización de la retinitis por zonas según el emplazamiento al inicio del tratamiento , de su borde más posterior.

	Z. 1 Papila /					
	Z. 1	Z. 1 Papila	Mácula	Z. 1 Mácula	Z. 2	Z. 3
EXTENSION	30 ± 14 %	37 ± 11 %	30 ± 7 %	33 ± 19 %	32 ± 10 %	20 ± 5 %
AV Previa	0,7 ± 0,3	0,7 ± 0,3	0,2 ± 0,3	0,5 ± 0,3	0,9 ± 0,2	0,9 ± 0,2
AV Final	0,5 ± 0,4	0,6 ± 0,3	0,2 ± 0,3	0,4 ± 0,3	0,6 ± 0,4	0,8 ± 0,3
CMV-IVTO	4 ± 3	5 ± 7	9 ± 15	7 ± 12	2 ± 4	4 ± 7
Total IVTO	15 ± 14	22 ± 31	26 ± 22	11 ± 11	16 ± 16	25 ± 22
P*	0,06	0,04	0,65	0,28	0,01	0,17
Total ojos	13	14	5	11	17	7
AV Final sin complics.	0,6 ± 0,4	0,6 ± 0,3	0,2 ± 0,3	0,5 ± 0,3	0,9 ± 0,2	0,8 ± 0,2
P*	0,24	0,04	0,65	0,6	0,3	0,17
Total ojos	11	14	5	10	11	7

TABLA 8 : Extensión de la retinitis por zonas. Los valores son la media más la desviación standard. (AV) : agudeza visual previa, final y final excluidas las complicaciones (complics.) del tratamiento con ganciclovir intravítreo. (CMV-IVTO): intervalo en semanas desde el diagnóstico de la retinitis al inicio del tratamiento intravítreo. (Total IVTO) : duración total en semanas del tratamiento introcular . (P \* ) con el test Wilcoxon signed rank.

## CLINICA

Descontando un pte. semicomatoso con afectación bilateral (núm. 43), al diagnóstico la retinitis fue asintomática en 11 casos (23 %) 13 ojos (19 %). De los 5 asintomáticos con retinitis bilateral, 2 fueron diagnosticados durante una oftalmoscopia de rutina y los 3 restantes tenían clínica monolateral. Ninguna bilateralización fue sintomática siendo un hallazgo casual durante las oftalmoscopías seriadas a lo largo del tratamiento.

Todos los ojos con afectación de la papila y/o de la mácula fueron sintomáticos salvo el OI del pte. núm. 14 en el que una pequeña lesión muy próxima a la zona avascular central fue diagnosticada durante el control de la bilateralización. Tres ojos (37 %) de 3 ptes. con lesiones periféricas (zona 3) refirieron miodesopsias poco manifiestas permitiendo un diagnóstico temprano de la retinitis.

Los síntomas más frecuentes fueron: la disminución de la AV en ocasiones de varios meses de evolución, los defectos campimétricos y las miodesopsias, éstas eran especialmente llamativas en lesiones extensas, en las emplazadas en la zona 2, y/o cuando existía reacción vítrea acompañante.

### AGUDEZA VISUAL (tablas 7 y 8)

La AV media inicial fue de  $0,7 \pm 0,3$  (mediana 0,8) (n=67) sin que hubiera diferencias significativas entre el OD y el OI.

La AV media al final del estudio fue de  $0,5 \pm 0,4$  (mediana 0,5) y significativamente menor que la inicial ( $P=0,0001$ ), con el 25 % (n=17) del total de ojos presentando una  $AV \leq 0,1$  y el 47 % (n=32)  $\geq 0,6$ .

Los ojos que sufrieron complicaciones secundarias a la administración intraocular tuvieron una AV final de  $0,1 \pm 0,1$  (mediana 0), al excluirlos (n=58) la AV media final ( $0,6 \pm 0,4$  mediana 0,8) no era estadísticamente diferente a la inicial ( $P= 10$ ).

En las tablas 7 y 8 se recoge la AV inicial/final con/sin complicaciones según la localización inicial de la retinitis, y aunque la AV más baja inicialmente la tenían los ojos con afectación tanto de la papila como de la mácula, una vez eliminados aquéllos con complicaciones secundarias a la administración intraocular, la única disminución estadísticamente significativa aconteció cuando inicialmente estaba afectado el disco óptico.

Al finalizar el estudio, 17 ojos (25 %) habían sufrido una pérdida de AV igual o superior a dos líneas en la escala de optotipos de Snellen; de ellos 9 (52 %) como consecuencia de una o varias complicaciones secundarias a la administración intraocular repetida, 5 (29 %) secundariamente a una atrofia óptica, y en los 3 restantes la pérdida se produjo al afectarse la papila tras una recidiva durante el tratamiento en uno (núm 14 OD), tras la progresión de la retinitis hasta afectación máculo-papilar al no haber respondido al tratamiento en otro (núm 45 OI), y en el último caso tras la aparición de una vitritis moderada.

Seis ojos (9 %) sufrieron una pérdida de AV de una línea causada por la progresión de la retinitis ante la no respuesta al tratamiento intraocular (núm. 45 OD), por la aparición de una leve vitritis (núm. 9 AO), por el daño inicial del disco óptico (núm. 13) y en el último pte. (núm. 23 AO) sin causa aparente.

La infrecuente (n=4, 6 %) mejoría de la AV tras el tratamiento aconteció tras la disminución (pte. núm. 6 OD) de la inflamación vítrea, tras la reabsorción de un DRS que afectaba el área macular (núm. 26) (foto 6), o tras la desaparición de los infiltrados retinianos que afectaban la mácula directa (núm 33) (foto 2) o indirectamente al causar edema (núm. 48 OD).

La atrofia óptica se puso de manifiesto en el 18 % (n=13) de los ojos (22,4 % de los ptes. n= 11) incluyendo los núms. 22 y 33 (fotos 2 y 4) con una discreta pero visible palidez del disco y una pequeña reducción concéntrica del campo visual sin casi modificación de la AV. Generalmente fue secundaria a la extensión inicial, o a lo largo de las subsiguientes recidivas, de la retinitis por una gran parte de la retina y/o al daño directo del disco óptico (fotos 2, 4 y 8), pues la mayoría además de ser retinitis extensas (mediana 40 %) tenían inicialmente afectada la papila. No se incluyó, como ya se ha comentado, al paciente núm. 44 con atrofia óptica bilateral tras afectarse el disco durante el tratamiento parenteral intercalado.

Curiosamente la infección tendía a respetar la mácula rodeándola cuando progresaba hacia ella (fotos 2 y 6), dando una clínica de fluctuación de la AV llamativa; en ocasiones además de por un desprendimiento seroso esta zona podía verse afectada por el edema originado por una infección próxima (núm. 9 OI) o por una hemorragia subretiniana bilateral como ocurrió en el núm. 16 con una retinitis muy evolucionada.

Excluidos 2 casos secundarios a las inyecciones intravítreas repetidas, el DR (regmatógeno) fue diagnosticado en 3 ojos (4,3 %) de tres ptes. (6 %): en un

caso (el único que fue intervenido) casi parejo al diagnóstico de la retinitis (núm. 49) y en los otros dos tras más de un año de evolución y precedidos de una hemorragia vítrea (núm. 39) y de una endoftalmitis (núm. 25 OD) respectivamente.

Por último el núm. 33 que decidió interrumpir el tratamiento tras casi un año de seguimiento, sufrió un DR total a las 10 semanas de la interrupción siendo diagnosticada además, una retinitis periférica en el ojo adelfo en la que posteriormente, durante el tratamiento con ganciclovir oral, aparecieron múltiples agujeros retinianos que coalescieron en uno mayor que fue fotocoagulado sin otras consecuencias.

Salvo en el OI del núm. 20 en el que fue necesaria la fotocoagulación de una zona cicatricial repleta de pequeños agujeros retinianos; en los restantes no se evidenció oftalmoscópicamente la aparición de los mismos en el seno de las cicatrices retinianas.

Tres ojos (4,2 %) de sendos ptes. (6,1 %), (nums. 39, 41 y 42) sufrieron una iridociclitis moderada tras 8, 24 y 24 semanas respectivamente de terapia intraocular. En dos de ellos estaba ya presente en el momento del diagnóstico de la retinitis cediendo tras su cicatrización, para volver a reactivarse en uno de ellos (núm. 41) acompañando a una recidiva aunque sin mejoría tras el tratamiento de ésta; además como ya se ha comentado en este paciente el ojo evolucionó hacia la ptisis probablemente por la presencia de una hemorragia vítrea y de la inflamación permanente en el segmento anterior. En los dos restantes el curso de la retinitis y de la iridociclitis fue independiente.

El OD del pte. núm. 46, que se dejó evolucionar sin tratamiento se complicó con una iridociclitis moderada e hipertensión ocular, cediendo ambas con tratamiento tópico convencional.

En todos los casos se descartaron otras causas de iridociclitis.

El núm. 2 acompañando a una recidiva durante el tratamiento, presentó una importante reacción vítrea con células en la cámara anterior sin otros signos de inflamación en el segmento anterior, ante la sospecha de una posible endoftalmitis se recurrió a cultivar una muestra de vítreo extraída con una aguja de 27 G sin que se lograra aislar ningún germen.

## SEGUIMIENTOS INTERMEDIOS

La media de seguimiento de 26 ptes. (35 ojos) que recibieron tratamiento durante un tiempo igual o superior a 11 semanas fue de  $30 \pm 23$  semanas (11-117, mediana 18). En estos casos la AV media final ( $0,6 \pm 0,4$ , mediana 0,8) fue significativamente menor ( $P=0,01$ ) que la media inicial ( $0,8 \pm 0,3$ , mediana 0,8).

Al final del seguimiento el 68 % de los ojos tenían afectada la zona 1 y el 44 % la papila y/o la mácula.

## SEGUIMIENTOS PROLONGADOS

Seleccionando un total de 16 ojos (13 ptes.) con una duración del tratamiento intraocular superior a 6 meses, media  $51 \pm 18$  semanas (36-1117) (mediana 48) y una vez excluidos 2 ojos (ptes. núm. 42 OD y 47 OD), en los que la recidiva aconteció tras interrumpir el tratamiento intraocular, ésta se objetivó durante el mismo (incluidos subsiguientes mantenimientos) en el 50 % de los pacientes.

Al inicio del tratamiento en el 38 % ( $n=6$ ) del total de ojos, la retinitis afectaba al disco óptico y/o a la mácula presentando una extensión media del  $35 \pm 14$  % del total de la retina.

Al finalizar el estudio la retinitis se encuadraba en la zona 1 en el 62 % teniendo afectadas la papila y/o la mácula el 49 % ( $n=8$ ) del total de ojos.

La AV media final fue de  $0,6 \pm 0,4$  (mediana 0,7), significativamente menor que la inicial ( $0,8 \pm 0,3$ , mediana 0,9) ( $P=0,04$ ); el 69 % del total tenían una AV final  $\geq 0,5$ , y el 12,5 % ( $n=2$ ) estaban amauróticos.

## CURSO NATURAL

La retinitis CMV progresó en 6 ojos de 6 ptes. con infección bilateral que recibieron tratamiento monocular, tres (núms 11 OD, 17 OD y 46 OD) por presentar una retinitis extensa y mala AV y los tres restantes por tener pequeñas retinitis periféricas (núms. 5 OI, 20 OD y 34 OD) que se dejaron evolucionar mientras el ojo adelfo recibía terapia intravítrea.

En otra retinitis periférica (núm. 42 OI), a pesar de una progresión inicial, tras iniciar terapia antirretroviral con AZT se apreció una desaparición de los infiltrados retinianos durante más de 12 meses reapareciendo y progresando al bajar la dosis del antirretroviral, siendo necesario entonces iniciar tratamiento intraocular.

Aunque no incluida en el estudio, la bilateralización del núm. 32 de localización periférica y también con terapia concomitante con AZT, no progresó hasta 12 semanas después de su diagnóstico.

A pesar de la terapia antirretroviral, dos de los 3 ptes. con respuesta total (núms. 7 , 32 y 33) - los dos primeros con retinitis poco expresivas - a los que tras 9, 42 y 48 semanas de terapia intraocular respectivamente se les interrumpió el tratamiento, sufrieron progresión (tipo "Breakthrough") (foto 3) durante el primer mes. En el segundo caso tras reiniciarse el tratamiento intraocular sufrió una endoftalmis tras la primera dosis de inducción; la pte. núm. 7 - que no sufrió progresión - falleció 9 meses después sin evidencia de reactivación de la retinitis manteniendo durante este tiempo la terapia antirretroviral con AZT.

Por último otros dos ptes. (núms. 42 OD y 47) también con respuestas totales, abandonaron el tratamiento tras 32 y 24 semanas sufriendo antes de que transcurrieran 3 semanas una progresión (tipo "Breakthrough") de la retinitis que fue tratada de nuevo, en ambos casos, con ganciclovir intravítreo.

## COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO INTRAVITREO

Tras un total de 1487 inyecciones intraoculares repetidas, con una media por ojo de  $21 \pm 22$  dosis (4 -126, mediana 12) aparecieron las siguientes complicaciones:

### 1) - ENDOFTALMITIS (0,33%)

Cinco ojos (7 %) de 5 ptes. (10 %) (tabla 7) sufrieron una endoftalmitis tras la administración intraocular de ganciclovir: en 4 casos con clínica llamativa e instauración aguda, fueron causadas por gérmenes virulentos como el *Stafilococo dorado* (2 casos) y el *Neumococo* (1 caso), y no tan virulentos como el *Streptococo Viridans* (1 caso), en todas ellas a pesar de una pronta terapia con antibióticos intravítreos y subconjuntivales, la funcionalidad del ojo se vió severamente comprometida con agudezas visuales de percepción de la luz en 3 casos y amaurosis en el restante.

El último caso con un curso subagudo, causado por el *Stafilococo Epidermidis*, respondió adecuadamente a la antibioterapia aclarándose parcialmente el vítreo y consiguiéndose una AV de 0,5 (foto 1). Sin embargo 3 semanas después de interrumpir la terapia intraocular con antibióticos se evidenció un DR inferior localizado sin que se encontrara el desgarro causante y que tras realizar una barrera con láser de argon detuvo su progresión hacia el area macular hasta unas pocas semanas del fallecimiento conservandose hasta entonces una AV de 0,4.

### 2) - HEMORRAGIA VITREA (0,13%)

Dos ptes. (4%) (2,8 % de los ojos) sufrieron una hemorragia vítrea tras la administración de la inyección intraocular. El núm. 41 tras una pequeña hemorragia sufrió una segunda mayor que obligó a interrumpir el tratamiento evolucionando el ojo tras un hifema hacia la ptisis, como ya se ha comentado este paciente sufrió 2 episodios de iridociclitis. Por último la paciente núm. 39, sin evidencia de DR en la oftalmoscopia ni en la ecografía, siguió recibiendo tratamiento intraocular hasta la reabsorción (parcial) de la hemorragia, diagnosticándose meses después un DR inferior localizado que no llegó a afectar el polo posterior.

### 3) - DESPRENDIMIENTO DE RETINA (0,13 %)

Dos ojos (2,8 %) de sendos ptes. (4 %) sufrieron un DR diagnosticado en ambos casos a los pocos días de la última dosis intravítrea. Aunque ambos fueron inferiores y en la pte. núm 34 estuvo precedido de una pequeña hemorragia vítrea, con un pequeño desgarro en la zona de la inyección, en el otro caso (núm. 36) con una retinitis más extensa no se pudo encontrar el desgarro o agujero causante del mismo. Tanto uno como otro rechazaron tratamiento quirúrgico, en particular la núm. 34 pues fue concomitante con un cáncer de cérvix que precisó extirpación quirúrgica.

### 4) - NEUROPATIA OPTICA (0,06 %)

Un pte. (2 %) (núm. 32) (1,4 % de los ojos) antes de sufrir la endoftalmitis y tras 30 semanas de tratamiento ininterrumpido, a pesar de un pronto latido de la arteria central de la retina tras la administración intravítrea, refirió pérdida de visión durante varias horas acompañada de un leve dolor periocular, y aunque el cuadro cedió totalmente se mantuvo una pérdida de 3 líneas de AV, un déficit de la percepción del contraste y de la saturación de los colores a pesar de un campo visual normal (campímetro de Goldman).

Algunos ptes. también refirieron episodios transitorios de dolorimiento ocular hasta 12 horas después de la inyección intraocular pero sin otras consecuencias, es más en ningún caso fue necesario hacer una paracentesis de cámara anterior ante la no aparición del latido de la arteria central de la retina. Tras la inyección intravítrea muchos pacientes refirieron pérdida transitoria de la AV que salvo en el caso ya mencionado, se recuperaba totalmente antes de 5 minutos.

### 5) - OTRAS

Con frecuencia, sobre todo en ptes. poco colaboradores o ansiosos, la inyección dio lugar a hemorragias subconjuntivales autorresolutivas, generalmente leves o moderadas que en ningún caso impidieron la administración de las subsiguientes dosis.

Ocasionalmente tras la inyección la solución de ganciclovir refluía en mayor o

menor cuantía, bien acumulándose en el espacio subconjuntival bien perdiéndose por el borde palpebral. En 10 ocasiones el reflujo fue prácticamente completo lo que obligó a repetir la administración manteniendo unos segundos más la aguja lo más próxima posible al centro del vítreo comprimiéndose posteriormente la zona de la inyección con una torunda estéril; en otras más numerosas fue parcial (muchas veces de difícil apreciación) sin que se repitiera la inyección en estos casos ; puede que alguna recidiva haya podido deberse a este problema como ocurrió en el pte. núm. 33 con especial tendencia al reflujo parcial.

Tras la aparición de una complicación grave el tratamiento intravítreo en el ojo contralateral fue interrumpido en todos salvo en 3 que solicitaron seguir con él y así se hizo en dos casos ( nums. 34 y 36) durante 46 y 16 semanas respectivamente, recibiendo el tercero tratamiento con ganciclovir oral disponible desde aquellas fechas.

## **CMV EXTRAOCULAR (tabla 9)**

### **1 - PREVIO O CONCOMITANTE**

Al ser protocolizados 9 ptes. (15 %) habían sido diagnosticados de enfermedad extraocular por CMV: 6 casos de afectación confirmada del aparato gastrointestinal (núms. 5, 10, 13 y 36) incluidas 2 colangitis, una de ellas acompañada de afectación dérmica comprobada (núms. 7 y 30), una presunta enfermedad gastrointestinal (núm. 20) y 2 casos de probable enfermedad diseminada (núms. 17 y 37). Estos dos últimos no pudieron inicialmente recibir terapia anti-CMV parenteral por presentar intolerancia primaria a los antivíricos y sólo el núm. 17 tras la administración intraocular pudo ser tratado durante 2 semanas con foscarnet parenteral, mejorando de forma llamativa la clínica sistémica.

Cinco (núms. 5, 7, 10, 36 y 20) recibieron un curso de inducción seguido de menos de 4 semanas de mantenimiento con ganciclovir IV antes de iniciar la terapia intraocular. A la semana de haberlo iniciado una intensa neutropenia obligó a interrumpir la administración parenteral en el núm. 13. La pte. núm. 30 desarrolló la infección retiniana mientras recibía, desde hacía 3 meses , mantenimiento diario con ganciclovir parenteral por un cuadro severo de

colangitis y ante la posibilidad de que existiera resistencia al fármaco, se hizo una inducción con foscarnet sufriendo una severa tetania; mientras se recuperaba de ella se inició mantenimiento intraocular durante 5 semanas. En el núm. 37 la enfermedad extraocular precedió en 5 meses a la retinitis y ésta fue diagnosticada 2 meses después de que el núm. 36 hubiera abandonado el tratamiento parenteral; en los 6 restantes ambos diagnósticos fueron concomitantes.

El no querer abandonar el tratamiento con AZT fue el motivo de la interrupción del tratamiento parenteral y del inicio de la administración intraocular en 2 ptes. (núms. 5 y 10 ), los 3 restantes (núms. 7, 20 y 36) probablemente influenciados por estancias hospitalarias prolongadas, rechazaron la terapia intravenosa y escogieron la vía intravítrea como tratamiento de su infección retiniana, sólo en un caso (núm. 20) existía la posibilidad de utilizar foscarnet en el momento de iniciar el protocolo, pues el resto fueron tratados antes de que fuera asequible.

## 2 - CMV EXTRAOCULAR DURANTE EL TRATAMIENTO.

Durante el seguimiento 10 ptes. (20 % del total, 24 % de los 42 que recibieron tratamiento de mantenimiento) fueron diagnosticados de enfermedad extraocular. Excepto en dos que no habían recibido tratamiento parenteral y que fueron protocolizados con síntomas de enfermedad diseminada, el tiempo medio de aparición del CMV extraocular en los 8 restantes fue de  $20 \pm 13$  semanas (6-48 mediana 17).

### A) - CMV extraocular previo:

En el 55,5 % (n=5) de los ptes. con CMV extraocular previo al inicio del estudio se evidenció enfermedad extraocular durante el seguimiento, sólo en 2 casos (núms. 5 y 36) el diagnóstico fue confirmado siendo presuntivo o sospecha clínica en los tres restantes (núms 17, 20 y 37). En todos ellos la enfermedad diseminada fue la causa probable del fallecimiento.

Dos ptes. con CMV extraocular previo (núms. 7 y 10), en los que tras 9 y 6 semanas respectivamente fue interrumpida la terapia intraocular y que no recibieron tratamiento intravenoso posterior, desarrollaron 20 y 12 semanas después enfermedad diseminada por CMV que fue la causa inmediata de su

fallecimiento. Incluyendo estos dos últimos el tiempo medio de aparición de la enfermedad extraocular tras la interrupción de los antivíricos parenterales fue de  $17 \pm 8$  semanas (9 -29, mediana 16). Los ptes. (núms. 17 y 37) sin tratamiento parenteral previo mantuvieron durante todo el estudio síntomas de enfermedad extraocular.

La pte. núm 30, tras interrumpir la terapia intraocular, una vez restablecida de su cuadro de tetania, reinició tratamiento de mantenimiento con foscarnet sufriendo una temprana recidiva por lo que, a pesar de que la retinitis apareció durante el tratamiento con ganciclovir, la respuesta a la nueva inducción parenteral con éste fue excelente aunque sufrió una severa neutropenia que obligó de nuevo al mantenimiento con foscarnet, que no se pudo evaluar por que la paciente se marchó a su lugar de origen. Por último el núm. 13 sólo recibió tratamiento de inducción intravítreo falleciendo al poco como consecuencia de una toxoplasmosis cerebral.

Tanto el índice de Karnofsky medio  $57 \pm 22$  (20-100, mediana 70) ( $P=0,12$ ), como la media de los  $CD_4$   $22 \pm 17$  (3-60, mediana 21) ( $P=0,01$ ) de estos nueve casos eran menores que los del resto sin CMV extraocular previo ( $68 \pm 20$ , 20-100, mediana 70 y  $45 \pm 46$ , 4-234, mediana 29, respectivamente).

#### **B) - CMV extraocular de novo:**

Durante el tratamiento de mantenimiento 5 ptes. sin antecedentes previos de enfermedad citomegálica, todos ellos homosexuales, (12 % del total, 15 % de los 33 en mantenimiento sin CMV extraocular previo) fueron diagnosticados de CMV extraocular con un tiempo medio de aparición de  $25 \pm 15$  semanas (9-48 mediana 20) y aunque el tiempo de aparición fue mayor que en el primer grupo de ptes. con antecedentes de enfermedad previa, no hubo diferencias significativas ( $P=0,46$ ).

En un caso (núm. 40) se pudo confirmar una enfermedad gastrointestinal, en los 4 restantes el CMV extraocular fue diagnosticado como "posible": dos (núms. 23 y 41) con insuficiencia suprarrenal y el resto (núms. 27 y 44) con enfermedad diseminada. La neutropenia obligó de nuevo a interrumpir el tratamiento parenteral y reiniciar el intraocular con ganciclovir - con escasa respuesta - en este último pte., reapareciendo la sintomatología compatible con enfermedad diseminada por CMV a las 4 semanas, falleciendo poco tiempo después.

### 3) - CMV EXTRAOCULAR TOTAL

De los 14 ptes. con enfermedad extraocular antes, durante y después del tratamiento intravítreo, el 79 % pertenecían al grupo de riesgo Hx. (P=0,037) con unas cifras medias de linfocitos CD<sub>4</sub> de  $26 \pm 21$  (3-74, mediana 24) más bajas (P=0,08) que las de los mismos sin CMV extraocular.

### 4) - AISLAMIENTOS VIRALES

A 16 ptes. se les realizó en el momento de la inclusión y/0 del diagnóstico de la retinitis, cultivos en sangre y orina para CMV en los que en uno (6 %) se aisló en sangre y en 6 (35 %) en orina, en el primer caso coincidieron viremia y viruria y en otro con viruria se aisló en un lavado broncoalveolar (LBA).

En 9 sin antecedentes de CMV extraocular previo se realizaron mensualmente cultivos virales en sangre y orina con una media de  $7 \pm 3$  cultivos (2-10). En dos casos, ambos con respuestas totales prolongadas, (núms. 1 y 22) no se cultivó el CMV ni en sangre ni en orina durante el tratamiento, tras 10 y 8 cultivos respectivamente, en los 7 restantes hubo virurias ocasionales y en 3 de ellos un aislamiento en sangre concomitante (tabla 9).

Los ptes. núms. 25 y 21, tras 8 y 4 cultivos de orina positivos en dos y cuatro ocasiones respectivamente fueron sometidos a una búsqueda dirigida (biopsia y cultivo) por la clínica acompañante sin que se pudiera diagnosticar enfermedad citomegálica hepática ni gastrointestinal respectivamente.

El núm. 23 con viruria y aislamiento en LBA al diagnóstico, tras un cultivo negativo probablemente como (consecuencia de la inducción parenteral ), pronto durante el tratamiento intraocular tuvo un episodio de viruria y viremia acompañado de fiebre e insuficiencia suprarrenal, que mejoró tras el tratamiento parenteral considerándose como enfermedad extraocular posible.

Por último otro pte. con cultivos previos negativos ( núm. 27), en el curso de un síndrome febril evidenció viremia y viruria por lo que se interrumpió el tratamiento intraocular al sospecharse enfermedad diseminada por CMV sin que la respuesta al tratamiento antiviral parenteral fuera llamativa, aunque se consideró enfermedad posible, falleció al poco de una criptococosis meníngea.

	Supervivencia *	AZT **	Parenteral**	CMV Extraocular
Pt.1	19	28	16	(0) no / no
Pt. 2	6	0	5	no / no
Pt.3	6	4	2	no / no
Pt.4	12	0	24	no / no
Pt.5	6	10	8	D / GI si / si 11
Pt.6	4	0	7	no / no
Pt.7	9	9	3	GI si / no
Pt.8	5	0	12	no / no
Pt.9	4	0	5	no / no
Pt.10	5	4	3	GI si / no
Pt. 11	-	5	-	no / no
Pt.12	-	-	-	no / no
Pt.13	2	0	1	GI si / no
Pt.14	7	8	17	no / no
Pt.15	1	0	0	no / no
Pt.16	-	0	-	no / no
Pt.17	5	0	10	D si / si
Pt.18	1	0	0	no / no
Pt.19	-	-	-	no / no
Pt.20	4	0	5	GI si / si 6
Pt.21	4	10	3	(1) no / no
Pt.22	16	49	16	(0) no / no
Pt.23	7	16	9	(2) IS no / si 18
Pt 24	-	0	10	no / no
Pt.25	17	33	25	(0) no / no
Pt.26	-	6	-	no / no

TABLA 9: Supervivencia (\* meses) y CMV extraocular. Tratamiento concomitante con AZT y anti-CMV parenteral total en semanas (\*\*). CMV extraocular previo /posterior con su tiempo de aparición en semanas: (D) Diseminado, (GI) Gastrointestinal, (IS) Insuficiencia suprarrenal. Aislamientos durante el tratamiento : (0) negativo, (1) viremia, (2) viremia y viruria. (V): vivo.

	Supervivencia *	AZT **	Parenteral**	CMV Extraocular
Pt.27	4	9	6	(2) D no / si 9
Pt.28	3	8	4	no / no
Pt.29	-	0	-	no / no
Pt.30	-	-	-	GI si / no
Pt.31	7	0	9	no / no
Pt.32	19 (V)	43	24	(1) no / no
Pt.33	20 (V)	48	8	(1) no / no
Pt.34	17	53	13	(1) no / no
Pt.35	3 (V)	0	0	no / no
Pt.36	8	0	8	GI si / si 16
Pt.37	3	6	0	D si / si
Pt.38	5 (V)	12	0	no / no
Pt.39	16	52	4	no / no
Pt.40	8	16	8	GI no / si 20
Pt.41	12	0	0	IS no / si 28
Pt.42	29	60	0	no / no
Pt.43	1	0	0	no / no
Pt.44	15 (V)	48	4	D no / si 48
Pt.45	9	11	4	no / no
Pt.46	4 (V)	-	0	no / no
Pt.47	17	48	4	no / no
Pt.48	11 (V)	44	0	no / no
Pt.49	20	56	0	no / no

TABLA 9: Supervivencia (\* meses) y CMV extraocular. Tratamiento concomitante con AZT y anti-CMV parenteral total en semanas (\*\*). CMV extraocular previo /posterior con su tiempo de aparición en semanas: (D) Diseminado, (GI) Gastrointestinal, (IS) Insuficiencia suprarrenal. Aislamientos durante el tratamiento : (0) negativo, (1) viremia, (2) viremia y viruria. (V): vivo.

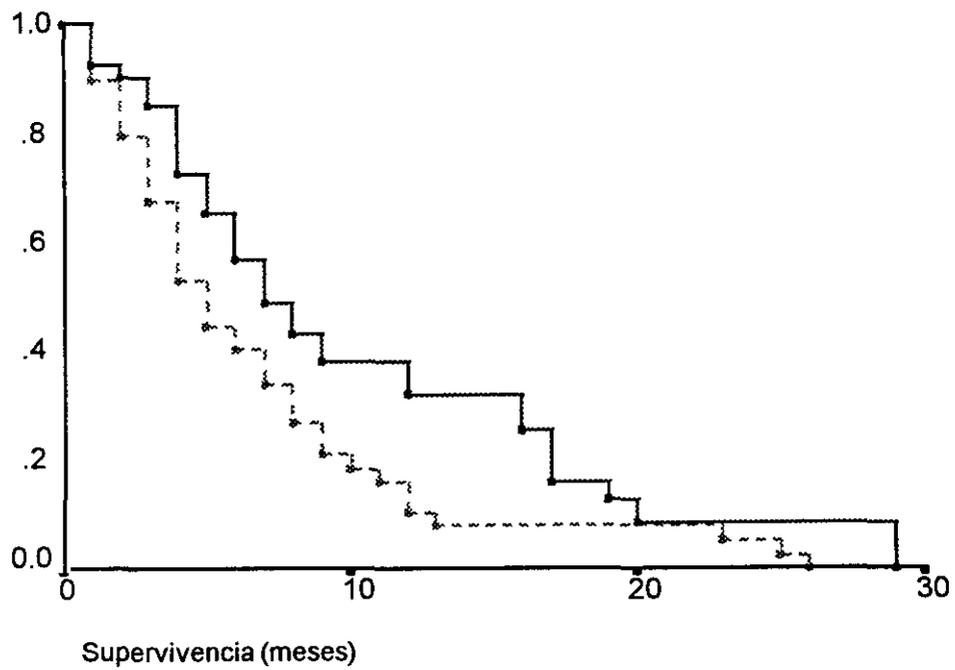


FIGURA 4 : Curva de Kaplan Meier en la que se muestra la supervivencia en meses de los pacientes tratados con ganciclovir intravítreo ( — ) y de los del grupo control con tratamiento parenteral (---).

## SUPERVIVENCIA (Tablas 9, 10 y 11)

Desde el diagnóstico de la retinitis, la mediana de supervivencia de 42 ptes. fue 7 de meses (figura 4), siendo significativamente mayor ( $P=0,02$ ) que la de los 49 del grupo control con tratamiento parenteral (5 meses).

La duración del tratamiento parenteral total en los tratados con ganciclovir intravítreo (media  $9\pm 7$  semanas, mediana 8,  $n=31$ ) no influyó en la supervivencia ( $P=0,24$ ).

Tanto en los tratados con terapia parenteral (tabla 11) como en los que recibieron tratamiento intraocular (tabla 10), la edad influyó significativamente en la supervivencia ( $P=0,0042$ ). Así a lo largo del tratamiento intravítreo los ptes. de 30 años ó menos de edad ( $n=15$ ) tuvieron una mediana de supervivencia mayor (17 meses) que los que superaban la treintena (6 meses) ( $n=26$ ). Esta significación se perdió cuando se analizaban por separado los ADVP tratados con terapia intravítrea ( $P=0,15$ ), parenteral ( $P=0,9$ ) ó ambas ( $P=0,5$ ) y los Hx. en los que sin embargo, en el grupo con terapia intraocular ( $P=0,11$ ) y en el total ( $P=0,06$ ) se mantuvo cierta tendencia hacia una menor supervivencia en los de mayor edad.

A pesar de que en los tres grupos, la mediana de supervivencia de los ADVP era superior a la de los Hx. (incluso el doble en los tratados con ganciclovir intravítreo) sólo se encontró significación estadística ( $P=0,046$ ) en el grupo control que recibió tratamiento parenteral.

Analizando la supervivencia una vez agrupados los ptes. en función del año de diagnóstico de la retinitis, en los tratados con ganciclovir intravítreo había cierta tendencia ( $P=0,16$ ) hacia una mayor supervivencia durante el intervalo 1991- 1993 a diferencia de lo que ocurría en el grupo control con tratamiento parenteral, en los que incluso era 4 meses menor ( $P=0,046$ ) que durante el periodo 1988-1990 (Tabla 11).

La mediana de supervivencia de los ptes. con retinitis desde el diagnóstico de SIDA fue de 18 meses, similar a la del grupo control parenteral.

Al analizarla en función del año de diagnóstico de la retinitis, se ha encontrado que en los tratados con ganciclovir intraocular, había una cierta tendencia ( $P=0,11$ ) hacia una menor supervivencia entre los diagnosticados durante el intervalo 1988-1990 (mediana 19) al compararla con la de los ptes. del intervalo 1991-1993 (26 meses). Estas diferencias pierden significación tanto en el grupo control con tratamiento parenteral (medianas 23 y 17

respectivamente,  $P=0,34$ ) como en el grupo total (medianas 19 y 17 respectivamente,  $P=0,7$ ).

Cuando el análisis se hizo en función del año de diagnóstico de SIDA la supervivencia desde el diagnóstico de la retinitis no mostró variaciones significativas entre 1988-1990 y 1991-1993 en ninguno de los grupos. Sin embargo se objetivó una disminución de la supervivencia desde el diagnóstico de SIDA entre los intervalos 1987-1989 y 1990-1992 con medianas en los tratados con ganciclovir intravítreo de 25 y 18 meses respectivamente ( $P=0,45$ ), diferencias que se hicieron significativas al analizar tanto el grupo control parenteral (25 y 14 meses,  $P=0,001$ ) como el grupo total con medianas similares ( $P=0,006$ ).

Desde el diagnóstico de la retinitis, la mediana de supervivencia de los ptes. (de cualquiera de los grupos) en los que la infección retiniana fue la primera infección oportunista no era significativamente diferente a la del resto, aunque en el grupo intravítreo fuera menor (6 frente a 8 meses  $P=0,26$ ) y tanto en el parenteral (8 frente a 4 meses  $P=0,6$ ) como el total fueran mayores que la del resto de los ptes. Sin embargo cuando en estos ptes. se analizó la supervivencia global desde el diagnóstico de SIDA, la mediana sí fue significativamente ( $P=0,0001$ ) menor tanto en los tratados con ganciclovir intraocular (6 y 19 meses) como en el grupo control parenteral (8 y 22 meses).

Aquéllos con un mejor índice de karnofsky ( $P=0,0025$ ) y los encuadrados al inicio del tratamiento intraocular en el grupo 3 ( $P=0,0001$ ), tuvieron medianas de supervivencias mayores rondando tanto estos como los del grupo A de karnofsky los 16 meses. También un mejor índice de karnofsky en el grupo control parenteral influía positivamente en la supervivencia (tabla 11).

Durante el tratamiento intravítreo de mantenimiento 24 ptes. recibieron terapia antirretroviral concomitante durante un tiempo medio de  $27 \pm 20$  semanas (4 - 60, mediana 16), la mayor duración del tratamiento antirretroviral influía en una mejor supervivencia ( $P=0,00001$ ), no sólo en estos casos sino también en los tratados por vía parenteral.

Sólo se pudo demostrar tendencia hacia el mismo efecto cuando se analizó la influencia de unas cifras de linfocitos  $CD_4$  más altas ( $P= 0,056$ ) en los tratados con ganciclovir intraocular y en menor modo ( $P=0,15$ ) en el grupo total.

La mediana de supervivencia de los ptes. con enfermedad extraocular previa a la inclusión en el estudio fue significativamente menor (5 meses), que las medianas de aquéllos en los que no había sido previamente diagnosticada (9

meses,  $P= 0,008$ ,  $n= 33$ ) ni lo fue durante el tratamiento intraocular (9 meses,  $P= 0,01$ ,  $n= 28$ ).

Los ptes. con CMV extraocular "de novo" durante el tratamiento intravítreo ( $n= 5$ ), tuvieron una mediana de supervivencia (8 meses) similar a la de aquéllos que no desarrollaron enfermedad extraocular ( $P= 0,58$ ) y superior a la de los que la habían padecido antes de iniciar el estudio ( $P= 0,08$ ). Así mismo todos los casos con enfermedad extraocular tuvieron una mediana de supervivencia menor ( $P= 0,040$ ) que la de los que ni la habían padecido antes del estudio ni la padecieron durante el mismo.

La supervivencia de los ptes. con CMV extraocular previo o concomitante en los que el tratamiento principal fue el intraocular no fue diferente ( $P=0,7$ ) de la de los que recibieron tratamiento parenteral (mediana 4 meses), sin embargo en los restantes, sin enfermedad extraocular al diagnóstico de la retinitis, la supervivencia fue mayor ( $P=0,02$ ) en los tratados con ganciclovir intravítreo que en los tratados por vía IV (mediana 6 meses).

Los ptes. con respuesta total tuvieron una mediana de supervivencia (16 meses) significativamente mayor que la de aquéllos con respuesta parcial (9 meses) ( $P=0,00001$ ).

Por último ni la bilateralidad, ni la extensión, ni la localización de la retinitis al inicio de la terapia intraocular, influyeron en la supervivencia, aunque las bilateralizaciones tempranas tuvieran peor supervivencia que las tardías ( $P=0,14$ ).

Sólo en el grupo control con tratamiento parenteral, los pacientes con retinitis localizadas al diagnóstico fuera de la zona 1, tuvieron una mediana de supervivencia (11 meses) significativamente ( $P=0,005$ ) mayor que cuando esta se veía afectada (mediana 4 meses) (tabla 11), diferencias que se mantenían en el grupo total aunque sin significación estadística ( $P=0,1$ ).

	Supervivencia *	Pacientes	P **
Edad			0,0042
<u>Grupos de riesgo</u>			
ADVP	12	15	ADVP/Hx 0,3
HX	6	23	Hx./Heter. 0,6
Heter.	9	2	ADVP/Heter. 0,7
Intervalo SIDA-CMV			0,24
Tratamiento parenteral			0,24
<u>Año diagnóstico CMV</u>			
88-90	6	26	0,16
91-93	9	15	
<u>Año diagnóstico SIDA</u>			
87-89	7	25	0,39
90-92	7	15	
Karnofsky			0,00025
<u>Grupos</u>			
G1+G2	5	24	0,0001
G3	17	17	
AZT			0,00001
CD4			0,056
<u>CMV extraocular</u>			
previo si /no	5 - 9	8 - 33	0,0084
de novo si /no	8 - 9	5 - 28	0,58
total si /no	6 - 9	13 - 28	0,04
<u>Bilateral inicio</u>			
si /no	6 - 9	21 - 28	0,47
<u>Bilateralización</u>			
temprana	10	6	0,14
tardía	19	4	
<u>Respuesta</u>			
total	16	24	0,00001
parcial	9	13	
Extensión			0,5
<u>Localización</u>			
Zona 1	7	26	0,33
Zona 2 +3	9	15	

TABLA 10: Supervivencia desde el diagnóstico de la retinitis de los pacientes tratados con ganciclovir intravítreo. (\*) Mediana en meses (Kaplan Meier), (P \*\*): Log-rank o modelo de regresión de Cox.

	Supervivencia grupo Parenteral		P *	Supervivencia grupo Total		P *
Total	(n=49)	5		(n=90)	6	
<u>Edad</u>			0,036			0,016
< = 30 a.	(n=15)	6		(n=30)	8	
> 30 a.	(n=34)	4		(n=60)	5	
<u>Grupo de riesgo</u>						
ADVP	(n=25)	7	ADVP/Hx 0,046	(n=40)	8	ADVP/Hx. 0,2
Hx.	(n=17)	4	Hx/Hetero. 0.15	(n=40)	5	Hx/Hetero. 0.6
Hetero.	(n=6)	4		(n=8)	7	
Otros						
Karnofsky			0,00001			0,00001
CD4			0,6			0,15
SIDA-CMV			0,8			0,6
AZT			0,0002			0,00001
<u>Año diag. CMV</u>						
88-90	(n=9)	8	0,045	(n=35)	7	0,2
91-93	(n=4)	4		(n=55)	5	
<u>Año diag. SIDA</u>						
87-89	(n=6)	6	0,15	(n=43)	6	0,32
90-92	(n=26)	4		(n=53)	5	
<u>Extraocular</u>						
si	(n=18)	4	0,13	(n=26)	4	0,0031
no	(n=38)	6		(n=63)	7	
Extensión			0,15			0,29
<u>Bilateral (1)</u>						
si	(n=23)	6	0,45	(n=41)	6	0,8
no	(n=25)	4		(n=48)	6	
<u>Localización</u>						
Zona 1	(n=42)	4	0,0053	(n=63)	5	0,1
Zona 2 - 3	(n=6)	11		(n=21)	11	

TABLA 11: Supervivencia desde el diagnóstico de la retinitis CMV de los pacientes tratados por vía parenteral y de la suma de éstos y los que recibieron terapia intraocular (Grupo total). Valores de la mediana en meses; (a.) años; (2) CMV extraocular al diagnóstico; (1) al diagnóstico. (\*) Test de Kaplan Meier o modelo de regresión de Cox.

## **DISCUSSION**

Coincide esta serie con otras consultadas en la literatura tanto española<sup>65, 81</sup> como americana,<sup>72, 82</sup> en que el único factor de riesgo con verdadero peso específico, incluso mejor indicador que las viremias de repetición,<sup>167</sup> para padecer una retinitis CMV a lo largo de la infección VIH, son unas cifras muy bajas de linfocitos CD<sub>4</sub>; así, cerca del 100 % de los pacientes de este estudio tenían unas cifras por debajo de 100/mm<sup>3</sup> con las tres cuartas partes del total no superando los 50/mm<sup>3</sup>.

Aunque son cifras que reflejan un estado de inmunodepresión muy avanzado, otras series recientes refieren aún mayor inmunodepresión con medianas de 8/mm<sup>3</sup> y con cifras por encima de 50/mm<sup>3</sup> sólo en el 10 %.<sup>72, 168</sup> Al menos en parte, estas diferencias pueden deberse a que menos del 1 % de los casos de sendas series (americana y francesa) eran ADVP, en comparación con el 41 % de la presente pues como se analizará más adelante, aunque sin diferencias significativas, estos pacientes tuvieron unas cifras de linfocitos CD<sub>4</sub> más altas que los homosexuales.

Sin embargo y excepcionalmente, un paciente perteneciente a este grupo de riesgo (aunque con ciertas dudas) mantuvo una cifras superiores a 200 / mm<sup>3</sup> hasta 4 meses después del diagnóstico de la retinitis sin que hasta la fecha se hayan descrito unas cifras tan elevadas en casos de retinitis por CMV en el SIDA. Si se elimina a este paciente, las cifras de linfocitos CD<sub>4</sub> en ninguno de los pertenecientes al grupo de riesgo Hx. superaraban los 100/mm<sup>3</sup>, a diferencia de lo que ocurría en los ADVP en los que hasta un 10 % de los tratados con ganciclovir intravítreo y un 15 % del grupo control tenían valores por encima de esta cifra. Hay que tener en cuenta este dato en los programas de screening, y saber que hasta en el 15 % los pacientes ADVP (al menos de los estudiados en el Servicio de Oftalmología del Hospital de la Princesa) pueden padecer una retinitis por CMV con cifras de linfocitos CD<sub>4</sub> por encima de 100/mm<sup>3</sup>.

Otro factor de riesgo común a los pacientes de este estudio fue un tiempo prolongado de evolución del SIDA antes de padecer la retinitis CMV así, en el 58 % había transcurrido un año o más desde su diagnóstico, intervalo que es superponible al de otras series consultadas.<sup>26, 77, 81</sup>

En resumen, la retinitis CMV es una infección de estadíos avanzados de la infección VIH y lo ha sido desde las primeras descripciones en 1981 hasta 1987<sup>77</sup>.

Sin embargo en la actualidad y en función de los resultados de ese estudio esta idea inicial podría estar cambiando, pues el intervalo SIDA-CMV en

función del año de diagnóstico de SIDA ha mostrado cierta tendencia a acortarse en los 3 últimos años del estudio, tendencia que se ha confirmado (pues el intervalo casi se triplicó) al analizar la totalidad de retinitis estudiadas durante estos 6 años.

Este dato difiere con lo publicado hasta 1987<sup>77</sup> probablemente porque como la supervivencia de los pacientes con SIDA ha ido incrementándose gracias a un mejor manejo y prevención de otras infecciones oportunistas por parásitos y micobacterias, las infecciones virales y entre ellas el CMV - aún sin profilaxis eficaz - no es que estén apareciendo antes, es que al no haber otra infección oportunista previa o al ser más difícil que pueda haberla, serían las primeras infecciones en aparecer y de esta manera, en el 10 % de los pacientes incluso podrían ser la primera infección oportunista.

Seguramente con la entrada en vigor de una nueva clasificación recientemente adoptada<sup>79</sup> (diferente en España y en Europa que en los EEUU) el intervalo SIDA - CMV se ampliará de nuevo disminuyendo el número de pacientes en los que la retinitis CMV debute como la primera infección oportunista.

No está claro y hasta la fecha ha sido poco estudiado, el papel como factor de riesgo para padecer la retinitis CMV que tiene el pertenecer a un determinado grupo de riesgo. Si bien el porcentaje de Hx., tanto en el grupo de pacientes que recibieron tratamiento intraocular (53 %) como en la totalidad de retinitis (38 %) estudiadas, fue sensiblemente superior (debido al diseño del estudio y al alto porcentaje de pacientes con este grupo de riesgo en el área hospitalaria respectivamente) al 33 % del reciente estudio Multicéntrico Nacional<sup>81</sup>, y aún no habiéndose encontrado diferencias significativas al compararlo con un grupo control homogéneo con un porcentaje de Hx. similar al de este último, todos estos porcentajes superan con mucho al mismo de Hx. en la distribución por grupos de riesgo en España, que ronda el 16 %.<sup>166</sup>

Aún no habiendo en la literatura española demasiados datos al respecto, y a pesar de que un reciente estudio sobre necropsias (en el que desgraciadamente no se analizaban sistemáticamente las retinas) ha apuntado<sup>169</sup> que las infecciones por CMV son más frecuentes y diseminadas en este grupo de riesgo, tanto con los datos del presente estudio como de otro previo,<sup>65</sup> no se ha podido concluir que la retinitis CMV sea más frecuente en los pacientes homosexuales, aunque sí podrían estar más inmunodeprimidos cuando la padecen que los ADVP.

El porcentaje de respuestas al tratamiento de inducción fue excelente y similar al de otras series con dosis repetidas de 200 µg bisemanales de ganciclovir intravítreo, <sup>30, 135-138</sup> y aunque con tiempos de respuesta similares, algo inferior al descrito tanto por Cochereau et al. <sup>139</sup> con dosis bisemanales de 400 µg, como por Díaz et al <sup>157</sup> con dosis altas de foscarnet intraocular si bien con tiempos de cicatrización más largos.

A pesar de que el estudio no fue randomizado y de que son pocos casos para compararlos, los resultados sí parecen sugerir que con dosis semanales de 400 µg durante 4 semanas se pueden conseguir, con un menor número de inyecciones intraoculares, resultados similares que con la pauta clásica de 200 µg bisemanales durante 3 semanas. No se puede descartar que estos hallazgos se hayan debido a que en algunos casos, en especial los de reciente diagnóstico, el tratamiento de inducción quizás no hubiera sido necesario y se podría haber conseguido una adecuada cicatrización iniciando el tratamiento con las dosis semanales utilizadas para el mantenimiento.

Mientras se clarifican estas cuestiones, parece prudente iniciar el tratamiento de inducción con la primera pauta y reservarse frecuencias de administración y o concentraciones mayores para casos de escasa respuesta, de afectación de áreas vitales del ojo o para las reinducciones subsiguientes.

No están claros cuales pueden haber sido los motivos de la ausencia de respuesta al tratamiento de inducción de dos pacientes de la presente serie. Sin poder descartarse una resistencia al ganciclovir, lo más lógico sería pensar que no se consiguieron concentraciones suficientes para el severo grado de inmunodepresión que padecían como parece ocurrir en otras series, tanto con terapia intraocular como parenteral. <sup>24, 139</sup>

¿Cual sería la actitud más adecuada en estos casos?

Es una pregunta aún sin respuesta, pues aunque la administración intravítrea de ganciclovir, a diferencia de la parenteral, permite sin riesgo aparente aumentar su concentración, con dosis de 400 µg bisemanales no se consiguió detener la progresión de la infección retiniana en uno de ellos, ni Cochereau et al. <sup>139</sup> prolongando la inducción logran tampoco detenerla en otro. En estos casos antes de tomar la decisión de cambiar de fármaco - opción de poca utilidad para algún autor <sup>160</sup> - o de asociar otro antivírico, se puede optar o por prolongar empíricamente la inducción con dosis de 400 µg y/o si se tiene la rara oportunidad (no factible hasta la fecha en España) realizar un estudio de la sensibilidad del CMV al antivírico.

Todavía no se ha definido el papel que puede jugar durante el tratamiento de inducción la utilización conjunta de un antivírico sistémico e intravítreo, pues aunque hay algún autor<sup>120</sup> que ha descrito buenos resultados, otros no han encontrado ventajas a esta combinación.<sup>169</sup>

Más atractiva parece a la vista de los buenos resultados descritos con la vía parenteral,<sup>160</sup> la asociación de ganciclovir intravítreo y foscarnet parenteral o viceversa, ya que al ser fármacos con mecanismos de acción diferentes podrían potenciar su efectividad.

En función de los resultados de esta serie, la efectividad del tratamiento de inducción con ganciclovir intravítreo parece similar a la descrita con el parenteral tanto con ganciclovir como con foscarnet.<sup>24, 82, 155</sup>

Se consiguió la desaparición de prácticamente la totalidad de los infiltrados retinianos hasta en el 75 % de los ojos tras un mes de tratamiento intraocular; en muchos casos la respuesta era tal que resultaba difícil saber la extensión inicial de la retinitis y sólo una pigmentación progresiva delimitaba una cicatriz con una retina adelgazada. Tanto su tiempo de aparición como su porcentaje coincide con el de otras series tanto de ganciclovir intravítreo<sup>139</sup> (aunque sólo se habla de "cicatrización" no de respuesta total) como de ganciclovir parenteral.<sup>24</sup> En esta última sí se analizan el tipo de respuesta y el tiempo de aparición ( $31 \pm 10$  días), ambos discretamente más cortos que las 5 a 9 semanas de intervalo descritas con dosis altas de foscarnet intraocular.<sup>157</sup>

Los pacientes ya tratados con retinitis aparentemente estables, en los que no se realizó tratamiento de inducción intraocular y que recibieron inicialmente dosis de mantenimiento, tuvieron un elevado porcentaje de respuestas parciales. Estas cicatrizaciones incompletas pueden haber sido provocadas por un espacio de tiempo sin tratamiento parenteral, a pesar de que en un ojo la respuesta total conseguida previamente, y a pesar de un hiato de 4 días sin tratamiento parenteral, se mantuviera durante 11 meses de terapia intraocular. Sin duda deben de influir, tanto en el tiempo de cicatrización como en el de recidiva, otros factores no tan obvios como la consecución o no de unos niveles adecuados, pues por otra parte, sin solución de continuidad entre ambos tratamientos en 3 casos con respuestas parciales previas, el ganciclovir intravítreo no logró la cicatrización completa.

No parece prudente, en especial en aquellas retinitis con restos de actividad (pensando que al soslayar la barrera hematorretiniana se van a conseguir mejores concentraciones) demorar el tratamiento intraocular de mantenimiento y quizás merezca la pena plantearse una inducción intravítrea bisemanal en los casos de respuestas parciales para intentar hacerla total con la idea de evitar una temprana recidiva.

Aunque ya se había descrito que un mejor estado inmunitario, la infección monolateral, las localizaciones periféricas, y una mejor supervivencia,<sup>24</sup> favorecían el que la respuesta al tratamiento fuera total, en esta serie no se ha podido relacionar el tipo de respuesta con los factores sistémicos, epidemiológicos y oftalmológicos estudiados, salvo quizás una tendencia de las retinitis menos extensas hacia una respuesta más completa.

Un aspecto curioso a destacar en algunos de los pacientes y del que no se han encontrado datos en la literatura consultada, ha sido la permanencia en el seno de la cicatriz durante largos periodos de tiempo, de un envainamiento perivenoso que probablemente no era más que el reflejo oftalmoscópico del daño producido en la pared del vaso por la infección viral, pues tanto la lenta respuesta al tratamiento como la permanencia de restos del infiltrado, apuntaban más hacia aquella que hacia un depósito de inmunocomplejos.<sup>91, 95</sup> Independientemente de su patogenia y antes de indicar un nuevo tratamiento de inducción, se debe tener en cuenta este tipo de cicatrización y diferenciarla de una recidiva incipiente en forma de periflebitis.

Tampoco hay que confundir con una recidiva la permanencia de un borde de actividad, infrecuente (2,4 %) en esta serie, pero que ha sido descrito hasta en el 9 % de los pacientes tras una mediana de tratamiento con ganciclovir parenteral de 26 semanas.<sup>95</sup>

Generalmente en la mayoría de los casos, cuando aparecía un borde activo o se mantenía uno previo generalmente era el preludio de una próxima recidiva puesta de manifiesto por un avance del mismo.

La mediana del intervalo libre de enfermedad o de recidiva ascendió en este estudio a 7 meses (28 semanas), tiempo muy superior a los descritos en otras series con ganciclovir intravítreo que no superan las 10 semanas <sup>136, 137, 139</sup> y también más largo que las 19 ó 20 semanas obtenidas con los dispositivos de liberación retardada de ganciclovir <sup>142</sup> o con dosis altas de foscarnet intravítreo <sup>157</sup> respectivamente.

Por otra parte este intervalo era 3,5 veces más largo que las 8 semanas descritas (en 35 ojos con dosis de 400 µg) por Cochereau et al.<sup>139</sup> en el mayor estudio prospectivo existente hasta la fecha en el que para evaluar la recidivas también utilizaron controles fotográficos no enmascarados; y aunque en esta serie no se analizó ni el índice de Karnofsky ni las cifras de linfocitos CD<sub>4</sub>, puede que las diferencias entre ambos estudios se hayan debido a la diferente distribución de los grupos de riesgo y a que los pacientes de este último estuvieran más inmunodeprimidos con retinitis muy evolucionadas y tiempos medios desde el diagnóstico de 8 meses antes de la inclusión en el estudio. Sin embargo 10 de los pacientes del presente estudio con tiempos medios de evolución de 6 meses, presentaron intervalos de recidiva similares a los iniciales y aunque fueron pocos casos y puede que muy seleccionados para sacar conclusiones, tuvieron seguimientos casi dos veces más largos que los pacientes de la serie de Cochereau.

Lo mismo ocurre al compararlo con los intervalos conseguidos con ganciclovir o foscarnet intravenoso que dependiendo de las series oscilan entre 8 y 26 semanas.<sup>23, 24, 26, 81, 82, 84, 86, 87, 124, 125, 152, 153, 155</sup> Como no en todas ellas coincidían los criterios de recidiva o progresión, seleccionando aquéllas prospectivas con similares criterios de recidiva las medianas seguían siendo menores oscilando entre las 21 semanas descritas por Gross et al. <sup>88</sup> en 54 pacientes tratados con ganciclovir IV con controles fotográficos no enmascarados; los 48 días con controles fotográficos enmascarados o los 80 días con controles clínicos, descritos en un reciente trabajo del SOCA que incluía a 244 pacientes tratados con ganciclovir o foscarnet IV;<sup>170</sup> y las 16 (6 pacientes) ó las 26 (16 pacientes) semanas descritas por Jacobson et al. con foscarnet IV utilizando controles fotográficos enmascarados o clínicos respectivamente.<sup>155</sup>

Salvo por una mayor objetividad a la hora de interpretar las retinografías y/o el mayor número de pacientes del estudio SOCA,<sup>177</sup> no parecen existir otros factores que puedan explicar las discrepancias entre los tiempos de

recidiva durante el tratamiento parenteral en las series mencionadas. Sin embargo el sesgo originado tanto por el diseño del presente estudio, con unos pacientes seleccionados con un mejor estado general (aunque con similares índices de Karnofsky que en el del SOCA), como por la diferente distribución de los grupos de riesgo, podrían añadirse a los anteriores factores para justificar el mayor intervalo sin progresión durante el tratamiento intraocular en esta serie. En esta línea está el que quizás los cortos tiempos de recidiva de las series americanas con un alto porcentaje de Hx., no puedan ser extrapolables a una población como la española, con una distribución de grupos de riesgo más nivelada. Así los resultados del reciente estudio Multicéntrico Nacional,<sup>81</sup> aunque retrospectivo y utilizando controles clínicos para analizar las recidivas, han mostrado unos intervalos libres de recidiva de 16 y 12 semanas (mediana) con ganciclovir y foscarnet parenteral respectivamente, y si bien más prolongados que los de las series americanas, sin embargo todavía son más cortos que los conseguidos tanto en él (24 semanas) como en el presente estudio con ganciclovir intravítreo

A pesar de todo, no se puede descartar que estas diferencias se deban a que los niveles intraoculares conseguidos con la administración intraocular hayan sido mayores o al menos más adecuados que con la terapia parenteral, pues con ésta y utilizando dosis de mantenimiento se consiguen niveles intravítreos aunque constantes y muy cercanos, siempre por debajo de la IC<sub>50</sub> para cepas de CMV,<sup>171</sup> y por el contrario, con una dosis de 200 µg de ganciclovir administrado por vía intravítrea dichos niveles se mantienen 62 horas por encima de la IC<sub>50</sub>, frente a las 8 horas tras la administración parenteral.<sup>132, 172</sup>

A diferencia del reciente estudio SOCA<sup>170</sup> en el que la recidiva fue más temprana en pacientes con retinitis bilaterales y CD<sub>4</sub> más bajos, en el presente no se ha podido demostrar relación entre ningún factor bien local o inherente a la propia infección retiniana, bien de tipo epidemiológico o sistémico y el tiempo de aparición de aquélla.

Sin embargo sí se encontró cierta tendencia a que el intervalo libre de recidiva fuera más largo cuando inicialmente no se afectaba la zona 1 y en los pacientes ADVP en comparación con los Hx. A pesar de que este último dato no había sido referido hasta la fecha en la literatura consultada, predominantemente americana con un claro predominio de los Hx., es un hallazgo que podría estar en consonancia con el mayor grado de inmunodepresión encontrado en esta serie en estos pacientes.

Sólamente los casos en los que se consiguió una respuesta total el intervalo libre de recidiva se alargó considerablemente, alcanzando una mediana próxima a los 10 meses frente a los 3 meses de aquéllos en los que la respuesta fue sólo parcial y mantenían cierta actividad oftalmoscópicamente visible. Puede que una de las razones que expliquen estas diferencias sea que los pacientes con cicatrizaciones totales hubieran sufrido infecciones por cepas de CMV más sensibles al ganciclovir y, aunque no se haya podido demostrar, más lógico sería pensar que estos pacientes tuvieran un menor grado de inmunodepresión como ya ha sido apuntado por Gross et al.<sup>82</sup>

En esta línea estaría el hallazgo, poco analizado hasta la fecha de que una mayor duración del tratamiento antirretroviral concomitante con AZT (más del 60 % de los pacientes lo recibieron) podría haber influido alargando el intervalo de recidiva, aunque este dato debe ser interpretado con prudencia pues los pacientes no fueron randomizados para recibir dicho tratamiento.

A pesar de todo, está ya descrito,<sup>67, 86, 101, 104</sup> como ha tenido la oportunidad de comprobarse en dos pacientes de esta serie, que hay retinitis CMV que al iniciar el tratamiento con AZT han detenido su progresión o no se han reactivado al interrumpir la administración de ganciclovir, por lo que no se puede descartar que este tratamiento concomitante haya ejercido cierta influencia beneficiosa mejorando el estado inmunitario, prolongando la respuesta total y por ende incrementando el intervalo libre de recidiva.

Como ya se había comentado, si el principal parámetro para evaluar la efectividad de un fármaco para el tratamiento de la retinitis CMV en pacientes con SIDA es el intervalo de tiempo libre de recidiva, según los resultados de este estudio, la terapia con dosis intravítreas repetidas de 200 µg de ganciclovir parece más efectiva que la terapia parenteral convencional, aunque como es lógico, la única manera de saberlo a ciencia cierta sería a través de un estudio comparativo randomizado entre ambas vías de administración, poco factible actualmente pues las investigaciones (muchas de ellas auspiciadas por las casas comerciales) apuntan hacia las formas orales (de próxima comercialización en Europa) mucho más cómodas pero también inicialmente algo menos efectivas (datos publicados con el permiso de Sintex Latino).

Las recidivas durante el tratamiento se produjeron en primer lugar porque se estaban utilizando, por razones obvias ya comentadas dosis insuficientes, (pues

en realidad para conseguir unos niveles óptimos mantenidos se necesitarían 2 inyecciones semanales de por vida)<sup>132, 172</sup> de un fármaco que además es viroestático en unos pacientes cada vez más inmunodeprimidos. Pero aún siendo dosis insuficientes el que en unos casos tarde más en aparecer que en otros, hace pensar que lógicamente deben influir además de los ya analizados, otros factores todavía no muy bien identificados.

De acuerdo con Teich <sup>104</sup> puede que el factor más importante sea la dificultad para conseguir, con unas dosis y concentraciones constantes de antivírico, unos niveles intraoculares adecuados para cada caso en los diferentes estadios de inmunodepresión; así los pacientes con riesgo de sufrir una recidiva más temprana: en esta serie aquéllos con respuestas parciales, sin tratamiento antirretroviral concomitante y probablemente también con retinitis situadas en zona 1 y los homosexuales, a los que habría que añadir, y según los resultados del estudio, SOCA<sup>170</sup> a los pacientes con CD<sub>4</sub> inferiores a 14/mm<sup>3</sup> e infecciones bilaterales, podrían teóricamente beneficiarse de unos seguimientos más meticulosos y quizás de una terapia combinada o de la asociación de un tratamiento sistémico (oral o parenteral) e intraocular en forma de inyecciones intravítreas repetidas o con dispositivos intraoculares de liberación retardada.

Sin duda, algunas recidivas (y seguro que algunas “no respuestas”) se debieron al desarrollo de resistencias, lógicas en un tratamiento prolongado e intermitente y hasta ahora no analizadas durante el tratamiento intraocular. Aún así, han sido descritas hasta en el 30 % de los pacientes tratados con ganciclovir parenteral y en el futuro seguro que también con foscarnet. <sup>159, 161</sup>

Sin embargo tanto en esta serie como en otras con tratamiento intravenoso, el que la mayoría de las recidivas respondieran a una segunda e incluso tercera reinducción hace pensar que no debieron de ser tan frecuentes las secundarias al desarrollo de resistencias al fármaco.

El alto porcentaje de recidivas tipo “breakthrough” o floridas tanto en esta serie como en la de Cocherau et al.<sup>139</sup>(no se especifica que porcentaje si bien se supone que la mayoría son de este tipo), es sensiblemente superior al 9-67 % descrito durante el tratamiento parenteral.<sup>23, 24, 82</sup> Teniendo en cuenta que las progresiones al interrumpir el tratamiento generalmente son de este tipo, estas diferencias podrían deberse a que, aunque los niveles intravítreos conseguidos con la administración intraocular son más duraderos que con el mantenimiento intravenoso (constantes pero subóptimos), sin embargo dejan un hiato de 5

días con niveles indetectables que podría favorecer la aparición de esta variedad de recidiva.

Poco analizada hasta la fecha con terapia intraocular, la recidiva larvada (tipo "smoldering") es más peligrosa dada la dificultad para diagnosticarla sin controles fotográficos seriados. No está aún muy clara su patogenia, pudiendo tratarse de una recidiva o una respuesta incompleta. Aunque con tratamiento parenteral el porcentaje alcance el 33 %<sup>77, 82</sup> y con foscarnet intravítreo se eleve al 100 %<sup>157</sup> en esta serie no superó el 10 %.

Como es ya conocido durante el tratamiento intravenoso según va progresando la enfermedad y una vez que ha ocurrido la primera recidiva, el tiempo de aparición de las subsiguientes se va acortando no superando las 7 semanas.

Aunque son pocos casos para sacar conclusiones, en esta serie el intervalo libre de recidiva tras la segunda reinducción fue también más largo que el descrito con tratamiento parenteral tanto con ganciclovir como con foscarnet;<sup>170</sup> y pesar de estos hallazgos sí parece que según iba pasando el tiempo, al igual que ocurre con el tratamiento IV,<sup>160</sup> la retinitis se hizo más difícil de controlar. Por ello en la actualidad se está planteando la utilización de la vía intraocular para los casos rebeldes al tratamiento parenteral con resultados iniciales alentadores.<sup>173, 174</sup>

Sin embargo en función tanto de los hallazgos de esta serie, con el 16 % de no respuestas en casos de retinitis de larga evolución (el doble que al inicio), como de los de Díaz et al.<sup>157</sup> con foscarnet intraocular, parece más lógico utilizar en estos casos una terapia combinada con un fármaco por vía IV y el otro por vía intraocular, evitando la engorrosa (aunque efectiva) administración parenteral combinada.<sup>160, 163</sup>

A la hora de analizar las bilateralizaciones, si se incluyen tanto las previas al inicio del estudio como las que ocurrieron (sin tratamiento parenteral) después de interrumpir la administración intraocular y que ambas lógicamente hubieran acontecido durante el mismo, y se añaden a las que fueron diagnosticadas durante el estudio, se obtendrá un porcentaje aproximado de las posibles bilateralizaciones durante la terapia intraocular.

Así hasta el 32 % del total de pacientes con retinitis CMV unilateral podrían haber sufrido bilateralización a lo largo del tratamiento intraocular, porcentaje algo superior al 11 % descrito por Cocheran et al.<sup>139</sup> (más parecido al porcentaje real de la presente serie que fue del 18 %) y al 24 % del estudio Multicéntrico Español,<sup>82</sup> pero similar al 29 % detallado con los dispositivos intraoculares de liberación retardada de ganciclovir.<sup>147</sup>

Lógicamente este porcentaje supera - aunque no por mucho - al obtenido durante el tratamiento parenteral que no alcanza el 20 %, <sup>24, 82, 170</sup> pero es similar al 32 % descrito con 3 g de ganciclovir oral (datos publicados con permiso de Sintex Latino).

Al ser pocos casos no se han encontrado unas características que a priori hubieran servido para predecir una bilateralización temprana durante el tratamiento intraocular, aunque como luego se analizará la menor supervivencia de estos pacientes puede que esté en relación con una mayor inmunodepresión.

A la vista de los resultados se pueden distinguir dos tipos de bilateralizaciones: las tempranas (60 %) que podrían aparecer en las primeras 8 semanas de haber iniciado el tratamiento intravítreo o interrumpido el parenteral, o de haber sido diagnosticada la retinitis CMV y dejada evolucionar sin terapia IV, y las tardías (40 %) que podrían manifestarse hasta 19 meses después del diagnóstico.

Las primeras no parecen traducir más que una infección inicialmente bilateral pero asimétrica y en consonancia con esta idea estarían los aislamientos virales en zonas de retina "oftalmoscópicamente sanas",<sup>116</sup> las bilateralizaciones que acontecen al poco de iniciar la terapia con ganciclovir oral tras interrumpir la parenteral (experiencia personal, datos no publicados) o las que ocurren a los 45 días de interrumpir la terapia IV.

Aunque son pocos casos para sacar conclusiones, y a falta de estudios comparativos, las de temprana aparición quizás podrían evitarse o más bien retrasarse con tratamiento parenteral, pues el tiempo de aparición durante

(poco estudiado hasta la fecha) éste asciende a 26 semanas,<sup>175</sup> intervalo más corto que el descrito en esta serie en las bilateralizaciones tardías, que como consecuencia de una reinfección o reactivación local tras el desarrollo de resistencias y/o de un incremento de la inmunodepresión, probablemente ocurrirían independientemente del tratamiento utilizado.

Si bien en función de los resultados de esta y otras series con terapia intraocular <sup>82, 139, 147</sup> se podría pensar que el porcentaje de bilateralizaciones con esta vía parece similar al descrito con la parenteral, <sup>24, 82, 170</sup> un análisis más detallado permite sospechar que con seguimientos de 3-4 meses, durante el tratamiento intravítreo no sólo serían más frecuentes sino también más tempranas.

Sin embargo, puede que este efecto protector de la terapia IV se vaya perdiendo con el tiempo pues, recientemente Roarty et al.<sup>84</sup> con seguimientos prolongados (17 meses) ha descrito hasta el 77 % de bilateralizaciones durante el tratamiento intravenoso, pero según parece desprenderse de la lectura del artículo puede que algunos pacientes estuvieran con dosis insuficientes o incluso sin tratamiento (probablemente por las frecuentes complicaciones asociadas al uso parenteral de estos fármacos).

Todavía hoy no se puede responder a la cuestión de cual es la mejor actitud ante un paciente con una refinitis ipsilateral con mala visión , si mantener una profilaxis parenteral - a la espera de la comercialización de las formas orales - o bien, interrumpir el tratamiento parenteral y vigilar el ojo adelfo con regularidad, sobre todo las primeras semanas.

El 34 % de los ojos sufrieron pérdida de AV durante el tratamiento intravítreo causada en cerca del 40 % por una o varias complicaciones secundarias a la administración intraocular, este porcentaje es similar al descrito en otras series con terapia intravítrea.<sup>136, 137</sup>

La atrofia óptica más o menos acusada relacionada con una afectación inicial del disco óptico y/o con una mayor extensión inicial de la retinitis, fue responsable del 21 % del total de pérdidas de AV. El alto porcentaje de atrofia óptica (18 %) de esta serie, superior al 8 % descrito por Cochereau et al.<sup>139</sup> parece claramente relacionado con un elevado porcentaje de ojos con afectación del disco al inicio del tratamiento - únicos casos en los que la AV final fue significativamente menor que la inicial -. No se puede descartar sin embargo cierta influencia en este elevado porcentaje de atrofia óptica, de los barotraumas causados por las múltiples inyecciones intraoculares, que teóricamente podrían haber sido en parte soslayados por la administración previa de azetazolamida en la mencionada serie, en la que por otra parte no se especifica el porcentaje de casos con daño del disco.

El avance de las retinitis que inicialmente se localizaban próximas a afectar o afectando al disco óptico fue la causa del 13 % del total de pérdidas de AV, porcentaje inferior al 40 % descrito por Díaz et al.<sup>157</sup> con un menor número de casos (15 ojos) aunque con seguimientos algo mayores (17 semanas) y menor frecuencia de afectación inicial de la papila.

Los resultados visuales tanto de esta serie como de otras con terapia intraocular y parenteral<sup>24, 82, 87, 136, 157</sup> hacen pensar que con seguimientos cortos (alrededor de 3 - 4 meses), la localización inicial parece ser el factor determinante de la AV final. Recientemente en el estudio más amplio publicado hasta la fecha, otros factores como una buena AV inicial, unas cifras de linfocitos CD<sub>4</sub> mayores de 14 mm<sup>3</sup> y un aspecto poco agresivo de la retinitis, se han relacionado con una menor pérdida de AV tras 6 meses de tratamiento parenteral.<sup>170</sup> Por último no hay que olvidar otras causas, ya descritas y aún no identificadas,<sup>176</sup> de pérdida de AV como la ocurrida en uno de los pacientes de esta serie.

Cuando se analiza la AV final a largo plazo, además de los anteriores factores influye especialmente la capacidad del tratamiento para retrasar la progresión de la retinitis evitando así tanto la afectación del disco (tras más de 6 meses ocurrió en el 12 %, frente al 32 % de ojos con tratamiento parenteral<sup>84</sup>) como el que el aumento de su tamaño pueda favorecer, al hacerse más extensa y

alcanzar la zona 3, la aparición de un DR.<sup>93, 106</sup> Aunque sean pocos casos para realizar comparaciones, y a pesar de las complicaciones causadas por las inyecciones intravítreas, alrededor del 70 % de los ojos que recibieron tratamiento intraocular por un periodo de tiempo igual o superior a un año, mantuvieron una AV  $\geq$  a 20/40, a diferencia del 85 % con agudezas por debajo de 20/60 en la serie de Roarty et al.<sup>84</sup> con tratamiento parenteral.

Sin olvidar los factores intrínsecos al propio paciente, estas diferencias podrían explicarse además por el bajo porcentaje de desprendimientos de retina (casi todos relacionados con las complicaciones secundarias a las inyecciones intraoculares) que no alcanzó el 10 % y que se sitúa por debajo del descrito durante el tratamiento parenteral, que oscila entre el 17 y el 39 %, pero que tras un año puede alcanzar el 50 %.<sup>82, 84, 93 106, 107, 170</sup>

Otros factores que han podido influir en el bajo número de complicaciones secundarias a la propia infección retiniana fueron: por una parte, el frecuente control del proceso que permitió una identificación y un tratamiento temprano tanto de aquéllas como de las recidivas, y por otra, no hay que olvidar que durante el tratamiento parenteral algunas recidivas pueden deberse bien a una inadvertida insuficiente dosificación, como consecuencia de un aumento de peso o de una interacción medicamentosa, o bien, a la necesidad de disminuir o interrumpir transitoriamente la dosificación tras la aparición de un efecto secundario, inconvenientes que no ocurren durante la terapia intraocular.

En resumen un diagnóstico temprano de la retinitis CMV a través de una autoexploración del campo visual monocular y de programas de búsqueda en pacientes con especial riesgo, permitirían detectar retinitis incipientes y poco extensas (generalmente asintomáticas) antes de que produjeran daños retinianos irreparables. Sin embargo para algunos autores<sup>93</sup> no está claro si una vez diagnosticadas estas pequeñas lesiones periféricas deben tratarse inmediatamente, con el fin de disminuir su tamaño ante la certeza una o varias futuras recidivas, o es mejor esperar a que progresen para hacerlo.

La retinitis CMV activa puede acompañarse, como otras infecciones del polo posterior, de inflamación secundaria del segmento anterior generalmente poco llamativa aunque hasta el 6 % de los pacientes de esta serie sufrieron iridociclitis moderadas que en ocasiones requirieron tratamiento tópico convencional. Una vez excluidas otras posibles etiologías, y sin poder descartarse cierta asociación con las inyecciones intraoculares repetidas, este cuadro parece más en relación con una infección citomegálica de la úvea

anterior.<sup>110</sup> Por último con menos frecuencia la retinitis podía acompañarse de una moderada reacción vítea independientemente de la extensión del área de necrosis retiniana.

Seis de los 8 casos (75 %) que se dejaron evolucionar sin tratamiento intraocular sufrieron progresión de la retinitis, en los 2 restantes los signos de recidiva no se evidenciaron hasta 3 y 12 meses después respectivamente. Sólo un paciente de los 5 (20 %) a los que tras una respuesta total se les interrumpió el tratamiento, no tuvo reactivación durante 9 meses hasta su fallecimiento. Las únicas características comunes a estos tres pacientes fueron el padecer retinitis poco llamativas de localización periférica y tener un elevado índice de Karnofsky.

Las mencionadas características, sin embargo, no fueron exclusivas de estos casos pues tanto las restantes retinitis periféricas, como aquéllas con respuesta total, progresaron invariablemente al dejarlas sin tratamiento. Además se han descrito retinitis floridas en zona 1 que sin tratamiento,<sup>100-102</sup> o tras 19 meses desde su interrupción (comunicación personal a la V Reunión del Grupo GEMU, Barcelona 1992), no han progresado.

Tanto la localización periférica como la buena respuesta al tratamiento se han querido relacionar con un mejor estado inmunitario y una mejor supervivencia,<sup>24, 67, 82, 98</sup> características comunes a estos tres pacientes, que además recibieron tratamiento antirretroviral concomitante con AZT y si bien la relación causa efecto sólo fue manifiesta en un caso, no se puede descartar cierta acción beneficiosa de esta terapia quizás mejorando el estado inmunitario y/o impidiendo la probable interacción del VIH con el CMV a nivel retiniano.<sup>101, 177</sup>

En espera de nuevos datos y en consonancia con otras series,<sup>24</sup> hay que tener en cuenta que alrededor del 20 % de las retinitis CMV en el SIDA pueden tardar hasta un año en progresar, por lo que algunos pacientes con retinitis periféricas con buen estado general y con tratamiento antirretroviral, podrían beneficiarse de un retraso en el inicio del tratamiento o incluso de su interrupción una vez conseguida una respuesta total, pero siempre con un estrecho seguimiento.

A pesar de que salvo la utilización del quirófano, se tomaron todas las medidas para aumentar la asepsia durante las inyecciones intravítreas repetidas, el porcentaje de infecciones intraoculares de esta serie está en el rango intermedio cuando se compara con los descritos, tanto en otras series con inyecciones intravítreas repetidas (con menor número de inyecciones) que alcanzan el 0,6 % por dosis administrada ó el 9 % por ojo tratado, como con los dispositivos intraoculares de liberación retardada de ganciclovir con el 6,6 % de ojos infectados.<sup>29, 136, 137, 139, 142</sup> Tanto una de las hemorragias vítreas como un DR que acontecieron al poco de iniciar el estudio, estuvieron claramente relacionados con una técnica de administración defectuosa. En la aparición de la segunda hemorragia vítrea además de una técnica defectuosa pudo influir la continua inflamación subyacente en forma de iridociclitis recidivante a la que se añadió el trauma repetido de la inyección semanal. La relación del segundo DR con la inyección fue más difícil de demostrar, pues aunque de localización inferior no se pudo descartar que no fuera más que una complicación de la propia infección retiniana.

El 0,13 % de desprendimientos, como efecto adverso de las inyecciones repetidas, está en el rango bajo del descrito en otras series que por dosis puede alcanzar hasta el 0,7 %.<sup>29, 136, 137, 139, 142, 157</sup> Sin embargo a diferencia de lo que ocurría con las endoftalmitis, con el DR las comparaciones entre series son de más difícil interpretación, pues como ya se ha comentado, puede que algunos no hayan sido más que una complicación de la propia retinitis, sin que aparentemente el Ph de la solución de ganciclovir ni la aparición de un tejido de granulación macroscópico tras las inyecciones repetidas, hayan influido en la aparición de dicha complicación.<sup>139, 157, 169</sup> Es más, todos los desprendimientos acaecidos durante el estudio estuvieron en relación bien directa o indirecta (tras otras complicaciones) con las inyecciones intravítreas y aún así, el porcentaje total por ojo (7 %) fue inferior al 8 % descrito por Cochereau et al.<sup>139</sup> y al 11 % por Anand et al. con los dispositivos intraoculares de liberación retardada.<sup>142</sup>

Aunque no todos los pacientes referían dolor o pérdida de AV tras la inyección para evitar tanto los efectos secundarios de una elevación transitoria aunque importante de la presión intraocular, secundaria al aumento del volumen del vítreo, como el reflujo de la solución inyectada (en ocasiones responsable de alguna recidiva) y a pesar de que su verdadera utilidad está por demostrar, parece prudente administrar previamente a la inyección, 250 mg de acetazolamida, en particular en casos de retinitis extensas y/o con

microangiopatía retiniana diseminada, dada la mayor sensibilidad de la circulación retiniana a las elevaciones de la presión intraocular (PIO) en pacientes con SIDA en especial cuando existe microangiopatía acompañante.

Otras medidas para evitar estos inconvenientes como la inyección de menor cantidad de una solución más concentrada o la descompresión ocular previa a la inyección con balón de Honan han sido recomendadas por algunos autores. 178, 179

En resumen tras una cuidadosa técnica de administración con medidas para evitar la elevación de la PIO, la única complicación que se ha mantenido constante a lo largo del estudio ha sido la endoftalmitis - casi una anual - a pesar de las medidas de asepsia utilizadas, y aunque en la actualidad su frecuencia no ha aumentado tras casi 2000 dosis, parece prudente (aunque sea menos práctico) incrementar la asepsia al máximo realizando el tratamiento en un ambiente más propicio como el del quirófano.

Como consecuencia del diseño del estudio, el porcentaje de pacientes con enfermedad extraocular por CMV previa o concomitante al inicio del tratamiento intraocular, fue artificialmente bajo si lo comparamos con el 29-39 % de otras series<sup>23, 26</sup> y con el 37 % del grupo control.

La aparición de enfermedad extraocular durante la terapia intraocular parece influenciada por el porcentaje de pacientes con enfermedad previa, pues sin tratamiento parenteral ó 4 meses tras su interrupción, más de dos tercios de estos pacientes mantuvieron sintomatología o sufrieron reactivación respectivamente. En esta línea está el bajo porcentaje de pacientes con enfermedad extraocular de novo que no superó el 15 % del total durante el tratamiento de mantenimiento, y si bien tardó 5 meses en manifestarse (podía ascender a 7 meses tras eliminar a un paciente con un diagnóstico dudoso). Aunque no hubo suficientes pacientes para realizar comparaciones, parece lógico pensar que el tiempo de aparición en estos casos es mayor que en aquéllos con enfermedad previa.

Las comparaciones con otras series son de difícil interpretación pues varían tanto los criterios adoptados para el diagnóstico de la enfermedad extraocular (en algunas sin especificar), como el tiempo de seguimiento y la distribución de grupos de riesgo. Así Polsky et al.<sup>138</sup> con un pequeño número de pacientes y sin excluir aquéllos con enfermedad previa, refieren durante el tratamiento intraocular hasta un 37 % de CMV extraocular con un tiempo de aparición de

7,5 semanas; sin embargo Cocherou et al.<sup>139</sup> aparentemente con las mismas premisas, no describen más de un 16 %. Por último Anand et al.<sup>142</sup> han detallado en los portadores de un dispositivo intraocular de liberación mantenida un 26 % de CMV extraocular "de novo" y aunque con un tiempo de aparición similar, este porcentaje es más elevado que el de la presente serie con menor número de Hx.

Hasta la fecha no había sido descrito el que los pacientes homosexuales no sólo parecen tener especial riesgo de sufrir enfermedad extraocular durante el tratamiento intravítreo, sino que también en estos pacientes es más frecuente que ésta acompañe a una infección retiniana que en los ADVP, probablemente porque en aquéllos la enfermedad extraocular es más frecuente y diseminada<sup>169</sup> y/o porque la inmunodepresión es mayor.

A la vista de estos hallazgos, la posibilidad de que una reinfección y/o una reactivación puedan dar lugar a enfermedad extraocular de novo no es un impedimento para la utilización de la terapia local en el tratamiento de la retinitis CMV en el SIDA. Como era de esperar cuando la retinitis CMV se acompañe de enfermedad extraocular el tratamiento de base debería ser parenteral, si bien se pueda utilizar la vía intraocular por un periodo de tiempo, que aunque debe de ser corto, pues no hay que olvidar que sin mantenimiento parenteral se ha descrito reactivación de la enfermedad gastrointestinal antes de los 2 meses,<sup>26, 141</sup> es difícil de precisar.

Aunque son pocos casos para sacar conclusiones acerca de la utilidad de los cultivos virales seriados durante la terapia intraocular, a falta de otras técnicas más sensibles como la cuantificación de antigenemia o la PCR,<sup>73</sup> cabría la posibilidad de que aquellos pacientes con viremias de repetición pudieran beneficiarse de un tratamiento parenteral, pues como ya ha sido señalado, quizás tengan especial riesgo de desarrollar, además de la retiniana, enfermedad órgano específica por CMV sin que las virurias aisladas parezcan tener significación.<sup>167</sup>

Aunque no se pueda descartar cierta influencia del tratamiento parenteral recibido (aunque no demostrada en el estudio) y aún a falta de estudios comparativos prospectivos, la supervivencia desde el diagnóstico de la retinitis CMV de los pacientes que recibieron tratamiento intraocular fue similar a los 7 - 8,5 meses descritos en series americanas con ganciclovir parenteral hasta 1991. <sup>26, 77, 82, 124</sup> Sin embargo fue superior a la referida, durante el mismo intervalo de tiempo, en un reciente estudio del GEMU <sup>81</sup> en el que no se superan los 6 meses de mediana, y en particular a la del grupo control en el que la terapia de base fue la parenteral (predominantemente con ganciclovir).

Apesar de que los pacientes que recibieron tratamiento intraocular, a diferencia de estos últimos, estaban sesgados por la selección con un mejor estado general y con menor frecuencia de CMV extraocular; con ganciclovir parenteral, las diferencias de casi 3 meses entre las series americanas y españolas (incluso con menor número de homosexuales), son de más difícil explicación. Es más, aunque en los pacientes del estudio SOCA <sup>124</sup> tratados con foscarnet parenteral, se ha descrito una mediana de supervivencia de 12 meses y significativamente mayor que la de los tratados con ganciclovir, en España el estudio del GEMU, aunque retrospectivo y con supervivencias menores, no ha encontrado diferencias entre ambos fármacos. <sup>81</sup>

Esta selección de pacientes (cada vez más sesgada según iba progresando el estudio) para recibir tratamiento intraocular, probablemente también podría explicar porqué la supervivencia en función de la fecha de diagnóstico de la retinitis, tanto desde el diagnóstico de la retinitis como desde el de SIDA (con un intervalo SIDA-CMV, en función del año de diagnóstico de la retinitis, sin cambios a lo largo del estudio), mostró en los pacientes que recibieron terapia intraocular una tendencia a incrementarse en los últimos años del estudio, mientras que en el grupo control la tendencia fue hacia la disminución de la misma.

El que sin embargo la supervivencia desde el diagnóstico de SIDA, en función del año de diagnóstico de éste, haya disminuido significativamente en los últimos años del estudio (incluso hasta la mitad), sin duda ha sido consecuencia de la tendencia hacia el incremento - como consecuencia del uso cada vez más temprano de la terapia antirretroviral y de fármacos para una profilaxis frente al PCP - del intervalo desde el inicio de la infección VIH hasta la aparición de la primera infección oportunista (entre ellas el CMV) definidora de SIDA según los criterios de 1987. <sup>78</sup>

Dicho de otra manera esta disminución en la supervivencia es artificial, como lo son los criterios de diagnóstico de SIDA (en particular los de 1987) que con el paso del tiempo han hecho que se acorte el intervalo entre los diagnósticos de SIDA y de la retinitis CMV. Probablemente con la adopción de los nuevos criterios<sup>79</sup> este intervalo volverá a sus primitivos valores, como al inicio de la epidemia.

Aunque a diferencia de algún otro estudio no se haya encontrado influencia del intervalo SIDA-CMV en la mortalidad, los pacientes en los que la retinitis CMV era la primera infección oportunista tenían menor supervivencia desde el diagnóstico de SIDA, como ya se había apuntado previamente.<sup>79</sup>

Se han relacionado una serie de factores sistémicos y epidemiológicos con una mejor supervivencia desde el diagnóstico de la retinitis; en particular cabe destacar aunque sin clara significación estadística, la mayor supervivencia de los pacientes ADVP frente a los Hx. (incluso dentro de éstos inexplicablemente aquéllos por encima de la treintena tuvieron peor supervivencia) en función probablemente de un peor estado inmunitario y de una mayor frecuencia de enfermedad extraocular como ya se ha comentado. En esta línea está la mayor supervivencia encontrada tanto en los pacientes con un mejor índice de Karnofsky y unos CD<sub>4</sub> más altos, (ambas características comunes a los encuadrados en el grupo 3, que además no tenían antecedentes de enfermedad extraocular) como en aquéllos con una respuesta total al tratamiento intravítreo.

Así mismo parece que la supervivencia estaba influenciada por una mayor duración del tratamiento con AZT y aunque los pacientes no fueron randomizados para recibir este tratamiento, la terapia con ganciclovir intravítreo ha permitido que hasta un 60 % de los mismos pudieran recibirlo concomitantemente en dosis altas (600 mg/24 h). En otras series sólo un 5 % y un 30 % de los pacientes durante el tratamiento parenteral con ganciclovir y foscarnet respectivamente han podido recibir terapia concomitante con AZT.<sup>26, 124</sup>

Estos resultados parecen estar en consonancia con lo ya apuntado en el estudio del SOCA,<sup>124</sup> en el que tras analizar la supervivencia de los pacientes con SIDA y retinitis CMV, se ha sugerido que podría haber existido relación entre el tratamiento con AZT (no se analiza su duración) y el incremento de la supervivencia objetivado en los pacientes tratados con foscarnet, pues la mortalidad de estos pacientes sin AZT se igualaba a la de los tratados con

ganciclovir en los que prácticamente no se pudo asociar dicho antirretroviral.

El peor pronóstico vital lo tuvieron los pacientes con enfermedad extraocular concomitante o previa sin que su aparición de novo durante el tratamiento parezca haber influido en la supervivencia. Analizando la mortalidad como factor aislado, en función de los resultados de este estudio, la posibilidad de que se manifieste una enfermedad extraocular de novo no es un impedimento para la utilización de la vía intraocular en el tratamiento de la retinitis CMV aunque estos resultados haya que interpretarlos con cautela dado que el número de pacientes no fue muy grande.

Más dudas pueden existir en los casos con antecedentes de CMV extraocular pues aunque parece lógico pensar que estos pacientes podrían beneficiarse de un mantenimiento parenteral diario, su supervivencia tanto en este estudio (grupo control) como en otros consultados,<sup>25</sup> no superó los 5 meses, similar a la de los pacientes con enfermedad extraocular que recibieron tratamiento intraocular.

En cuanto a los parámetros oftalmológicos estudiados sólo se ha encontrado que los pacientes que sufrían una temprana bilateralización tuvieron sin causa aparente, probablemente por su escaso número, una supervivencia menor.

Analizando los factores locales en la totalidad de retinitis CMV, se encontró cierta tendencia hacia una mayor supervivencia en los pacientes con infecciones localizadas fuera de la zona 1, sin descartar otras causas puede que este hallazgo se haya debido al retraso en su diagnóstico, pues estas retinitis tendían a ser asintomáticas.

Por último, no por ello no menos importante, fue la excelente calidad de vida - para muchos pacientes más apreciada que la cantidad - que les permitió disfrutar esta modalidad de terapia en comparación con la de los pacientes en tratamiento parenteral, obligados primero, a ingresos hospitalarios múltiples bien para la colocación de un catéter venoso central, bien para los cursos de inducción tras las sucesivas recidivas, y segundo, también obligados a frecuentes (diarias) idas y venidas al hospital de día para la administración del antivírico (dos horas para la administración de foscarnet), el cuidado del catéter y la monitorización de los severos efectos secundarios de aquéllos.

La satisfacción y compliance de los pacientes con el tratamiento fue excelente,

6 de ellos pudieron continuar una actividad laboral sin frecuentes interrupciones y es más, 4 se desplazaron semanalmente desde otras provincias. Los casos que sufrieron una complicación en el ojo contralateral volvieron a escoger la administración intravítrea repetida de ganciclovir, e incluso más adelante de foscarnet para el tratamiento del segundo ojo. A diferencia de otros estudios ningún paciente del presente se suicidó durante el tratamiento de la retinitis como no es infrecuente comprobar que ocurre durante el tratamiento parenteral.<sup>81, 155</sup>

Para terminar una pequeña notación sobre el bajo precio de esta modalidad de terapia, que supone un gran ahorro con respecto al elevado costo de la administración parenteral de unos fármacos nada baratos como son el ganciclovir o el foscarnet, al que hay que añadir el costo originado por los ingresos hospitalarios (el precio diario de una cama de MI ronda las 40.000 pts.), los sueros, los catéteres y el mantenimiento de un hospital de día.

Para que sirva de ejemplo, si con la administración intravenosa para el tratamiento de mantenimiento diario generalmente se necesita un vial de ganciclovir por día y paciente, con este frasco se podría preparar la solución para administrar el mantenimiento intraocular semanal para todos los enfermos con SIDA y retinitis CMV de la comunidad de Madrid.

## **CONCLUSIONES**

Salvo por unas cifras de linfocitos CD<sub>4</sub> muy bajas (< de 100 /mm<sup>3</sup> casi en el 100 %) y un estadio muy avanzado de la infección VIH con tiempos de evolución de SIDA de alrededor de un año (que se han ido acortando artificialmente durante los 6 años que ha durado el estudio), no se han encontrado otros factores de riesgo que permitan definir qué pacientes se podrían beneficiar de una búsqueda dirigida intentando un diagnóstico temprano de la retinitis CMV. Aunque no se ha podido demostrar que el pertenecer al grupo de riesgo homosexual sea un factor de riesgo añadido, estos pacientes probablemente se encuentran más inmunodeprimidos que los ADVP cuando sufren esta infección retiniana.

Si bien no se ha podido definir en qué casos, puede que no en todos los pacientes sea necesario iniciar la terapia con una inducción, así quizás las retinitis de reciente diagnóstico, alejadas del polo posterior podrían beneficiarse de este planteamiento.

Aunque son pocos casos para sacar conclusiones claras y sin olvidar que independientemente de la vía utilizada, tanto la duración como la dosificación más efectivas para el tratamiento de inducción están aún por determinar, con el fin de disminuir el número de inyecciones intraoculares, parece lógico iniciar el tratamiento de inducción con una dosis semanal de 400 µg durante un mes, vigilando estrechamente la respuesta e incrementando la frecuencia o volviendo a la pauta clásica cuando no haya sido satisfactoria.

Aún a falta de estudios comparativos, los tiempos de cicatrización obtenidos tanto en este estudio como en otros, que oscilan entre las 2 y las 8 semanas parecen indicar que en muchos pacientes las 3-4 semanas habitualmente empleadas para la inducción pueden ser suficientes. Sin embargo si la recidiva es más tardía cuando se ha conseguido previamente una respuesta total, ¿no interesaría prolongar la inducción o aumentar la concentración de ganciclovir hasta conseguirla, en especial cuando se estén tratando retinitis extensas o previamente recidivadas? Podría ser, pero es probable que el tipo de respuesta no dependa sólo de la duración o concentración del antivírico, sino y en especial, del estado inmunitario del paciente. Aún así algunos casos con respuestas lentas iniciales y riesgo de afectación del disco óptico o de la mácula podrían beneficiarse de estas opciones.

Ante interrupciones transitorias durante el tratamiento parenteral, parece prudente dejar transcurrir el menor tiempo posible, independientemente de que luego se vaya a utilizar o no el tratamiento intravítreo, en especial cuando queden restos de actividad.

Con la administración parenteral tanto de ganciclovir como de foscarnet, hasta la fecha no se había descrito un intervalo libre de recidiva tan largo como el obtenido en esta serie con la utilización de dosis intravítreas repetidas de ganciclovir, tanto en las infecciones de reciente diagnóstico como en aquellas con una recidiva previa. Si como ya se ha comentado, la eficacia de un tratamiento para la retinitis CMV en los pacientes con SIDA, viene medida por la duración de dicho intervalo, ¿es la terapia intraocular más efectiva que la parenteral?

Aunque así lo parece y a pesar de que se trate del mayor estudio publicado hasta la fecha, con los resultados de este trabajo no puede afirmarse que así lo sea, pues hay que tener en cuenta, que para sacar conclusiones y realizar comparaciones (generalmente con estudios americanos dada la escasez de publicaciones españolas) primero, 57 ojos son pocos y segundo, el estudio está sesgado a priori por su diseño, por la selección de pacientes, por la distribución de grupos de riesgo y por unos controles aunque fotográficos, no enmascarados.

No hay que olvidar que este tipo de terapia permitió el uso concomitante de dosis altas de AZT en un elevado porcentaje de pacientes, algo que con el tratamiento parenteral es realmente difícil, y que esta asociación puede haber favorecido el que las recidivas hayan sido más tardías. Aunque sólo un estudio comparativo, en España, entre ambas vías de administración con similar tratamiento antirretroviral, podría responder a estas cuestiones.

A la vista de los resultados de este estudio se han podido identificar una serie de factores que podrían servir como indicadores, quizás con independencia de la vía utilizada, de una recidiva más temprana:

Primero el pertenecer al grupo de riesgo Hx., segundo el padecer retinitis emplazadas al iniciar el tratamiento en la zona 1, y por último probablemente el no estar recibiendo terapia antirretroviral con AZT concomitante.

A pesar de los malos resultados obtenidos tanto en esta serie como en otras, la utilidad de la vía intraocular para tratar retinitis evolucionadas con varias recidivas previas durante el tratamiento parenteral y/o "clínicamente"

resistentes al mismo, está por definir.

A la vista de los buenos resultados descritos con el uso de la terapia parenteral combinada con ganciclovir y foscarnet, la posibilidad de utilizar en estos casos conjuntamente un fármaco por vía intraocular y el otro por vía parenteral parece una opción atractiva y menos engorrosa.

Alrededor del 40 % de los pacientes tienen infección bilateral cuando son diagnosticados y se puede esperar que durante el tratamiento intravítreo alrededor de un 30 % de los pacientes sufran afectación del ojo adelfo, porcentaje superior al descrito con el uso de la vía parenteral.

Hasta la fecha no había sido analizada la cronología de las bilateralizaciones durante el tratamiento intraocular, así el que la mayoría ocurrieran antes de los dos meses del diagnóstico o de la interrupción del tratamiento parenteral, probablemente no quiere decir más que realmente eran retinitis bilaterales pero asimétricas. Y a pesar de que el tiempo que tardan hacerse oftalmoscópicamente visibles en el ojo adelfo podría, al prevenir las tempranas, quizás incrementarse con un tratamiento parenteral, a falta de estudios comparativos, a largo plazo el porcentaje de bilateralización con sendas vías no será muy dispar.

La agudeza visual final parece depender especialmente tanto de la localización inicial de la retinitis (de aquí la importancia de un diagnóstico temprano) como de la capacidad del tratamiento de retrasar la segura progresión evitando así la afectación de áreas vitales y probablemente, aunque no está demostrado, la aparición de un desprendimiento de retina regmatógeno, complicación rara en esta serie quizás por el prolongado intervalo libre de recidiva.

El principal problema de la administración intravítrea y primera causa de pérdida de agudeza visual en este estudio, es la aparición de complicaciones secundarias a las inyecciones intraoculares repetidas.

Con una cuidadosa técnica de administración, evitando la elevación de la presión intraocular, sólo queda para incrementar al máximo la asepsia realizar el tratamiento en el quirófano para intentar que el porcentaje de endoftalmitis se aproxime al 0 %.

Cuando para el tratamiento de la retinitis CMV se escoja la vía intraocular hay que tener presente que estas complicaciones, generalmente conllevan una gran

morbilidad ocular por lo que en conjunción con el paciente y asumiéndolas ambos, debe sopesarse el riesgo de su aparición con la aparente, aunque no demostrada, mayor efectividad y sin duda mayor comodidad, que la vía intraocular ofrece frente a la única alternativa actualmente existente que es la diaria administración parenteral.

Hasta un 20 % de los pacientes con unas características aún no definidas pero entre las que podrían incluirse: tener un buen estado general medido por el índice de karnofsky cuando son diagnosticados, padecer retinitis periféricas y/o poco expresivas, tener respuestas completas tras el tratamiento, y posiblemente también estar recibiendo tratamiento antirretroviral concomitante, podrían beneficiarse bien de un retraso en el inicio del tratamiento bien de su interrupción.

Con un análisis a posteriori de estos hallazgos (en los que hay que incluir además una buena supervivencia), quizás todas éstas características no sean más que el reflejo de una menor inmunodepresión que por sí misma, y como ocurre en otras inmunodepresiones diferentes al SIDA, es capaz de detener la progresión de la infección retiniana por CMV.

Aún con las limitaciones impuestas por el número de pacientes y por la dificultad diagnóstica de este cuadro, a los que hay que añadir la tendencia a achacar al CMV, por el mero hecho de existir una retinitis, la etiología de cuadros en los que no se ha encontrado otra causa. La aparición de enfermedad extraocular durante la terapia intraocular parece ser función de la existencia previa de la misma y/o del pertenecer al grupo de riesgo homosexual.

Sin embargo la enfermedad extraocular previa no es una contraindicación absoluta para utilizar la terapia intraocular, pues pueden transcurrir 16 semanas desde la interrupción del tratamiento IV hasta que vuelva a ser sintomática.

Aún a falta de estudios comparativos randomizados, los resultados de este estudio muestran que la supervivencia de los pacientes con CMV extraocular previo tratados con terapia intraocular, es similar a la de aquéllos con terapia parenteral. Es más, la supervivencia no se ve afectada por el desarrollo de CMV extraocular de "novo", que por otra parte ocurre en un porcentaje (12 %) aceptablemente bajo, sin que por ello deba descuidarse el diagnóstico temprano por medio de una anamnesis y una búsqueda dirigida en particular

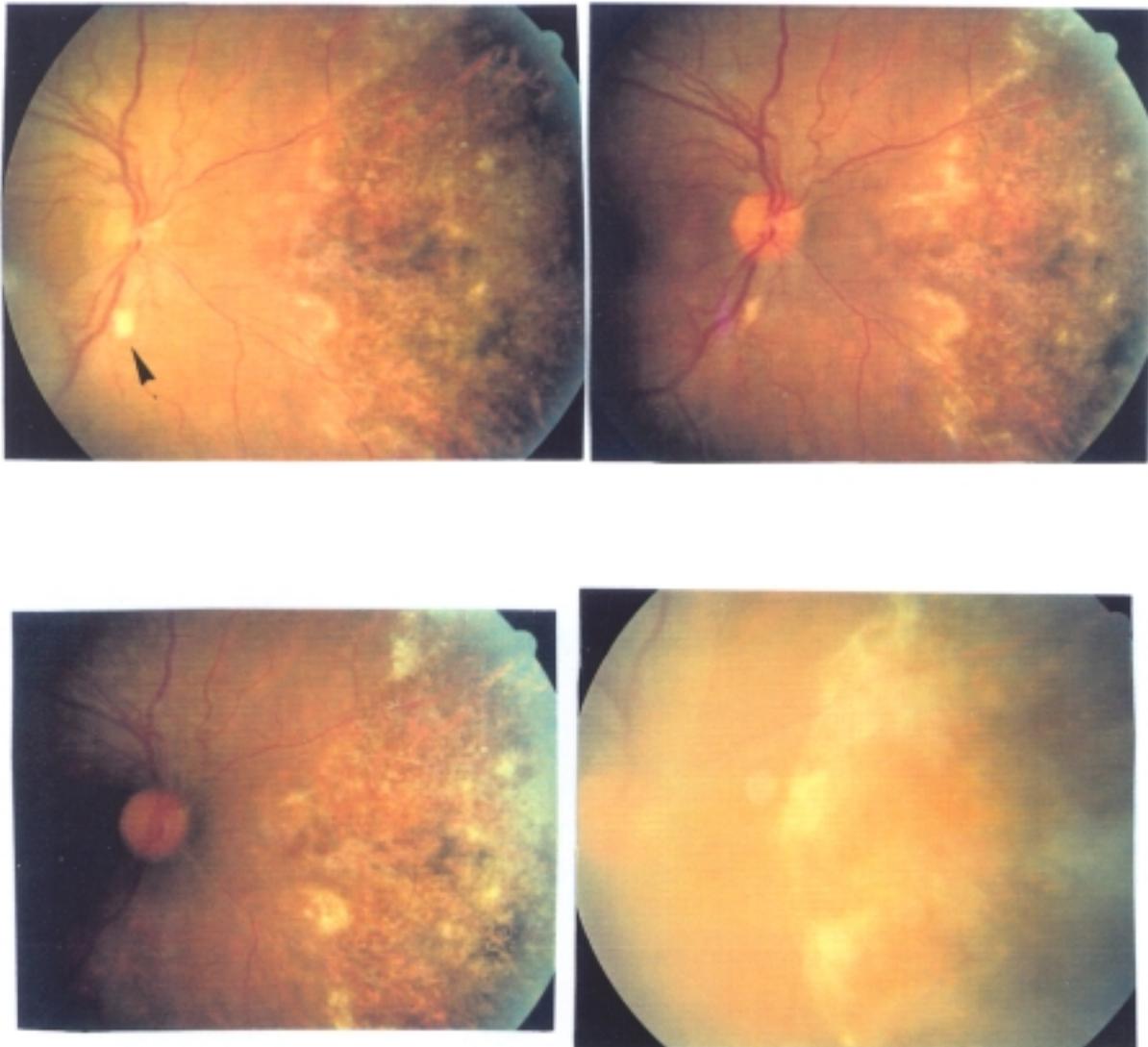
(aunque todavía no esté muy claro) cuando las viremias sean frecuentes y repetidas.

Aunque con esta vía de administración es la primera vez que se analiza este parámetro y sin olvidar que los pacientes están sesgados por la selección y que no ha sido un estudio comparativo, con el tratamiento intraocular la supervivencia no ha sido muy diferente de la descrita hasta la fecha con ganciclovir parenteral e incluso superior a la de los pacientes de este estudio con tratamiento parenteral.

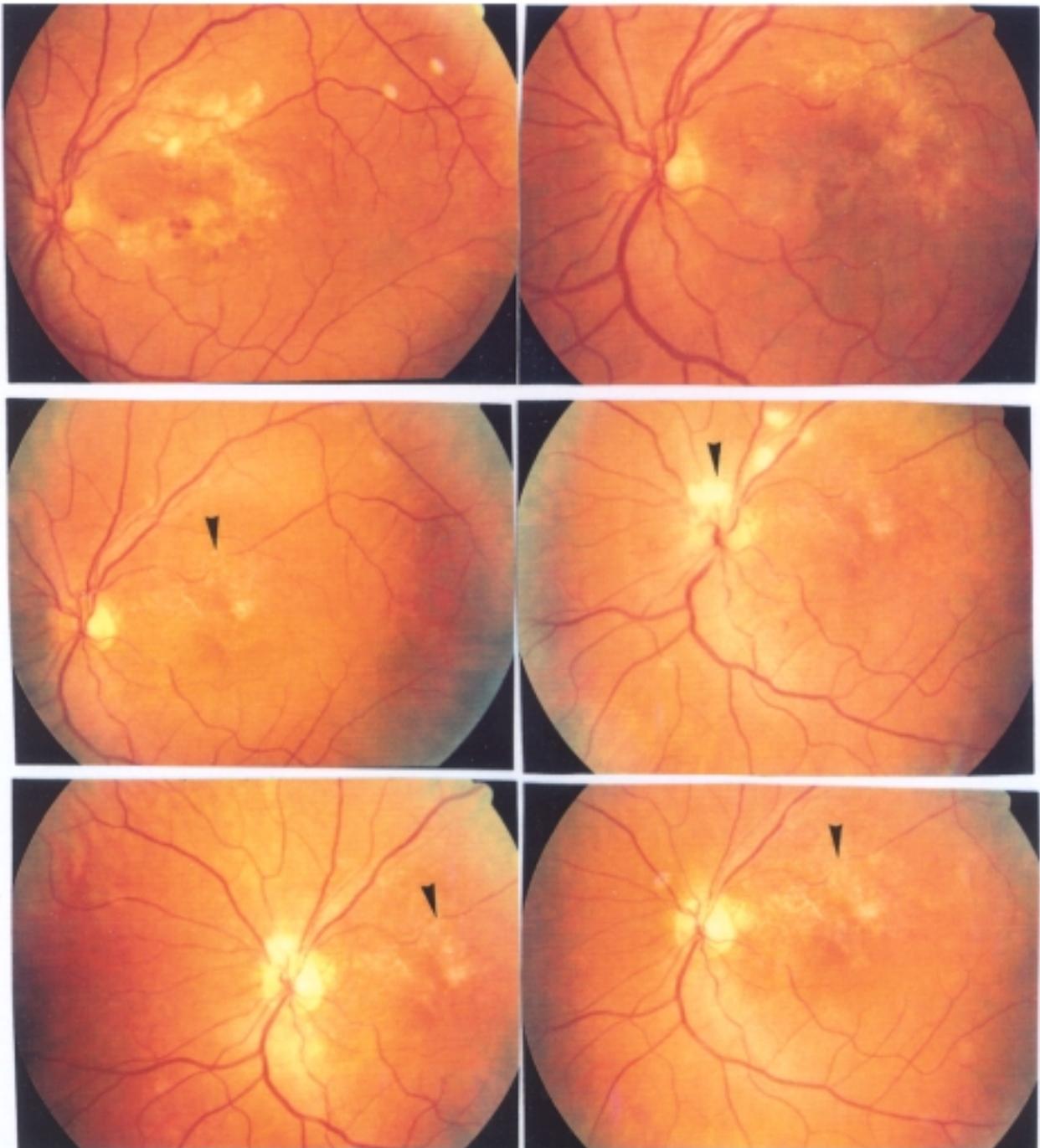
A pesar de que se ha visto que no siempre es así, incluso pensando que la retinitis CMV no sea más que una manifestación local de una infección viral generalizada, a la vista de los resultados de este estudio parece claro que la terapia local con ganciclovir, no representa una desventaja con respecto a la parenteral en cuanto a la supervivencia se refiere.

Por último no se ha podido definir con claridad la influencia que tiene en la supervivencia el pertenecer a un determinado grupo de riesgo, aunque parece que los homosexuales - curiosamente de más edad - podrían tener peor (la mitad) supervivencia que los ADVP. Este hallazgo está en la línea de lo que se ha venido comentando a lo largo de este estudio, que los pacientes pertenecientes al grupo de riesgo homosexual tienen una mayor inmunodepresión cuando padecen la retinitis CMV, con cifras más bajas de  $CD_4$ , tiempos de recidiva más cortos, mayor frecuencia de enfermedad extraocular y menor supervivencia.

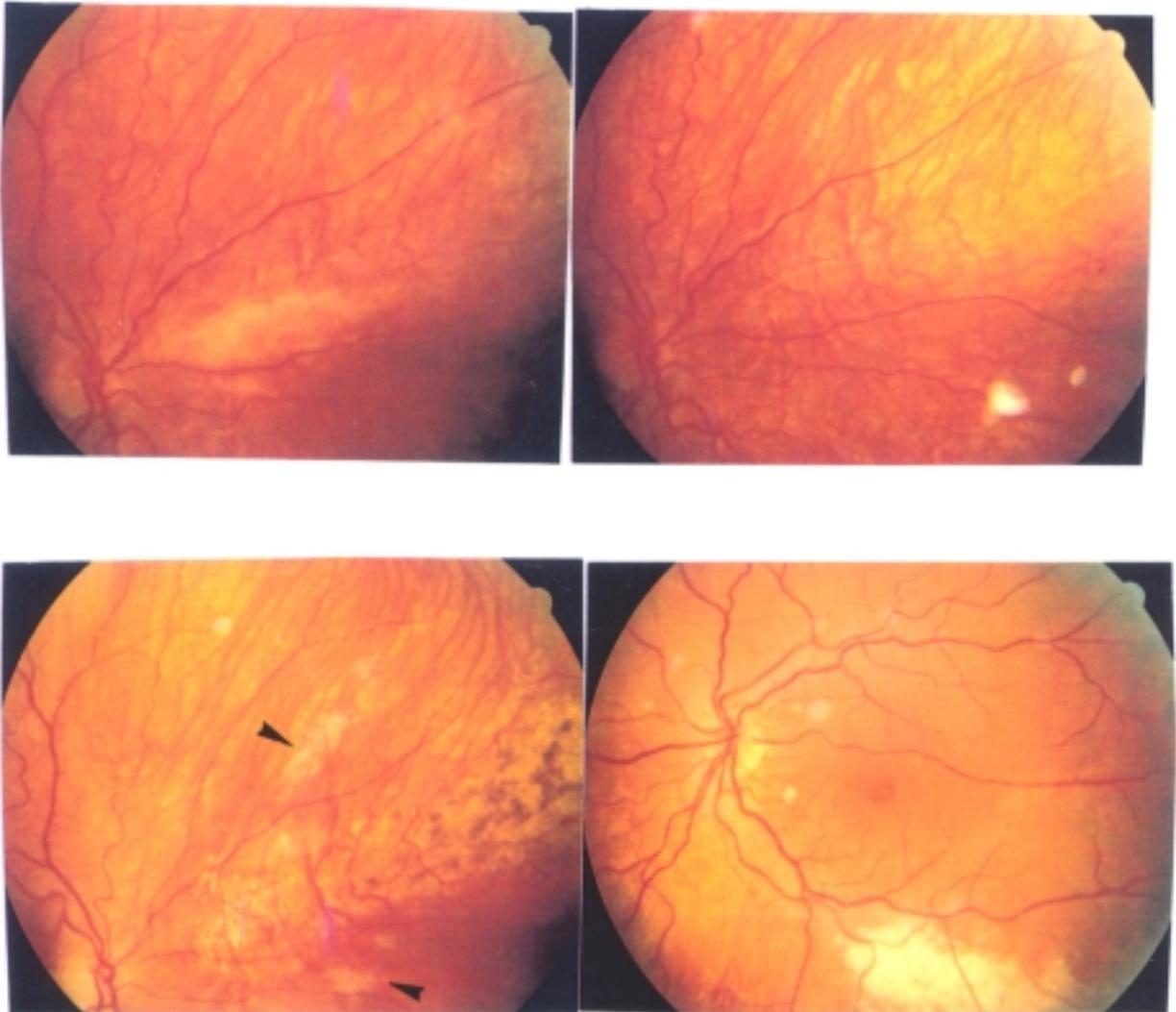
## **APENDICE I: FOTOGRAFIAS**



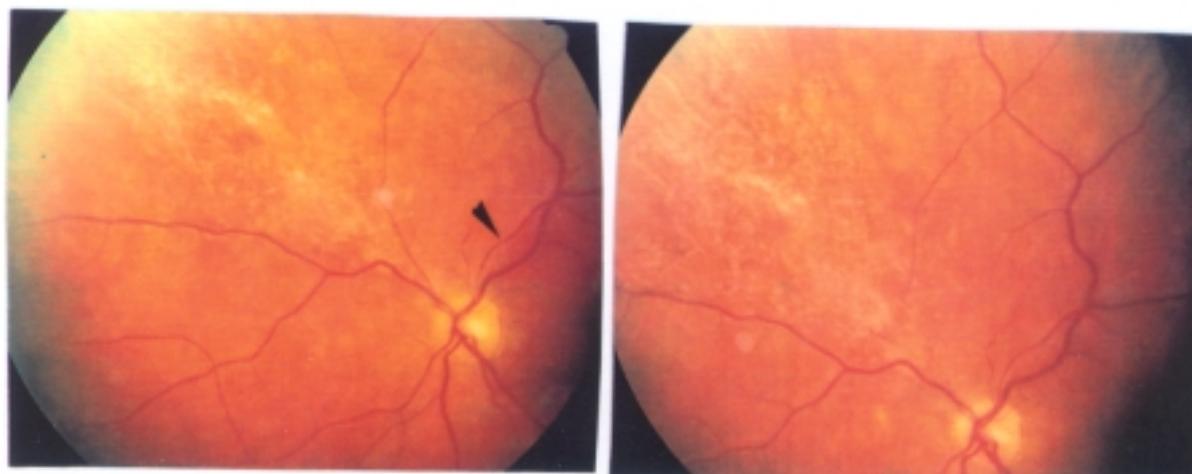
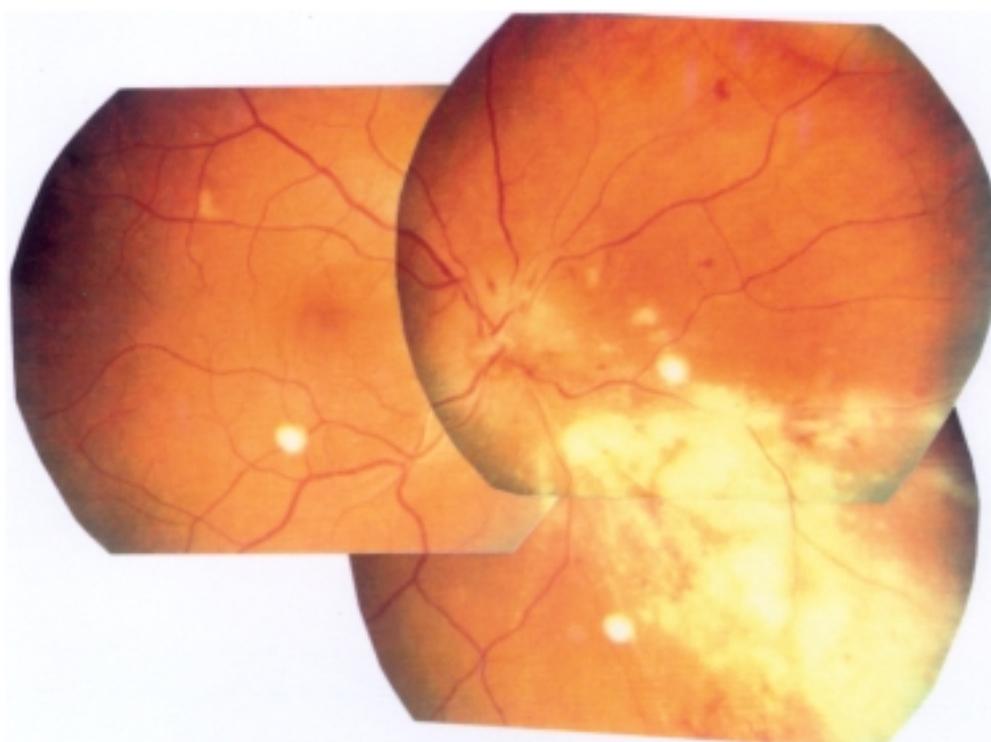
**FOTO 1: Pte. núm. 25: (arriba izquierda) exudado algodonoso (cabeza de flecha), cuña cicatricial de retinitis CMV con atrofia coriorretiniana, pigmento en grumos y aumento de intensidad del borde de la infección previo a la (arriba derecha) aparición de una recidiva florida con progresión del mismo. (abajo izquierda) Tras la inducción intravítrea: pérdida de intensidad del infiltrado tornándose más granuloso, a pesar de una leve progresión del mismo. (abajo derecha) Mismo paciente tras sufrir una endoftalmitis, borde blanquecino que no progresa.**



**FOTO 2: Pte. núm. 33. (arriba izquierda) Retinitis macular con periflebitis. (arriba derecha) Respuesta total tras el tratamiento, periflebitis. (medio izquierda) Se mantiene infiltrado perivascular (cabeza de flecha), pucker macular. (medio derecha) Recidiva con papilitis difícil diferenciación de exudados algodonosos (cabeza de flecha). (abajo izquierda) Respuesta total tras la reinducción intraocular , se mantiene infiltrado perivascular (cabeza de flecha). (abajo derecha) Tras 48 semanas de tratamiento se mantiene periflebitis y con discreta palidez del disco.**



**FOTO 3 : Pte. núm. 32. (arriba izquierda) Retinitis CMV de reciente diagnóstico poco expresiva. (arriba derecha) Respuesta completa tras el tratamiento intravítreo, vaso fantasma. (abajo izquierda) Recidiva muy poco llamativa (cabezas de flecha) tras suspender la terapia intraocular. (abajo derecha) Bilateralización con infiltrados también poco expresivos.**



**FOTO 4:** Pte. núm. 22. (fotocomposición) Retinitis CMV con papilitis y periflebitis parapapilar llamativa, microangiopatía SIDA: exudado algodonoso y hemorragias en cuadrantes inferiores. (abajo izquierda) Sin restos de actividad se mantiene la periflebitis (cabeza de flecha). (abajo derecha) Tras 49 semanas ininterrumpidas de tratamiento intravítreo continúa la respuesta total, discreto aumento de la pigmentación en la cicatriz y discreta palidez del disco.

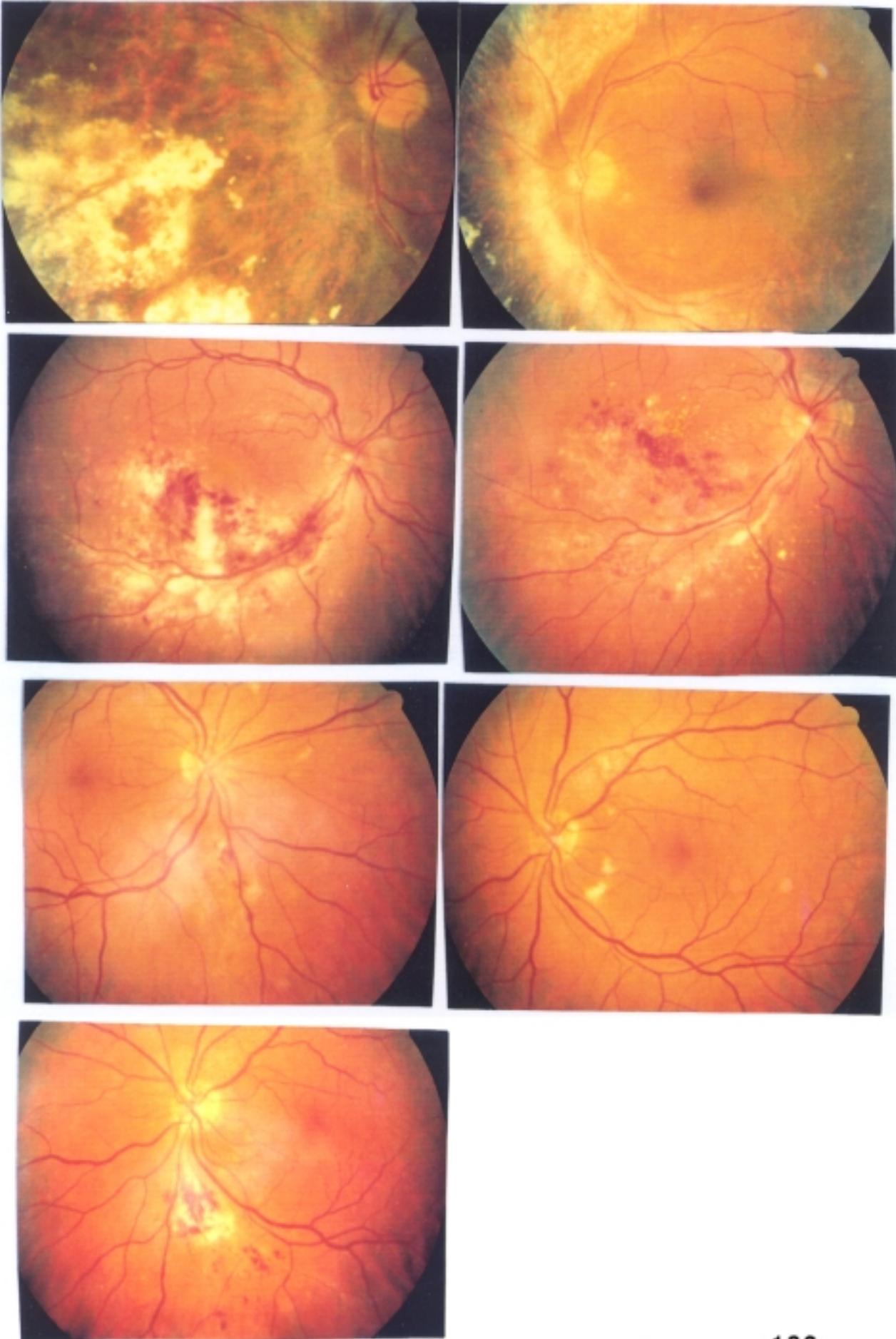
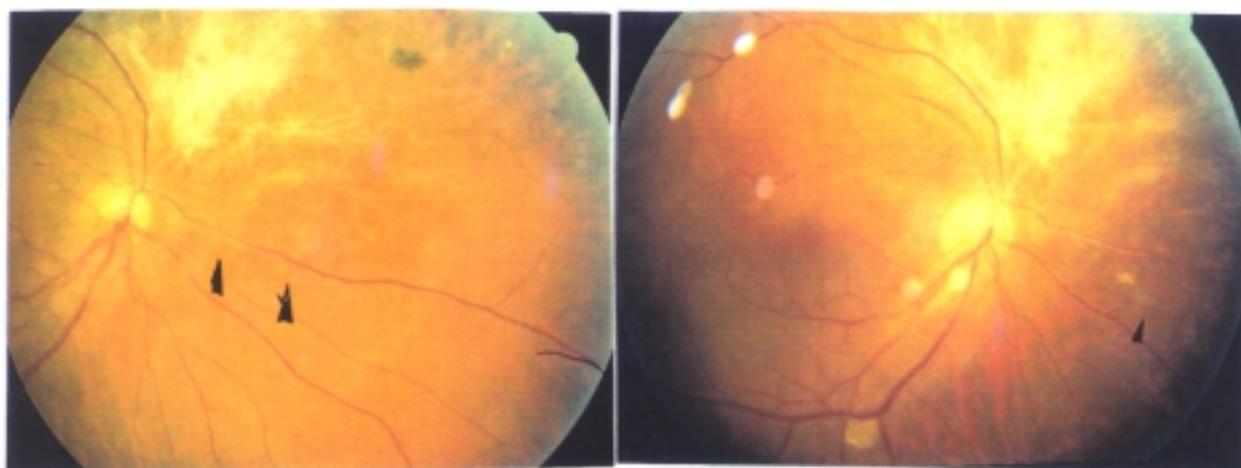
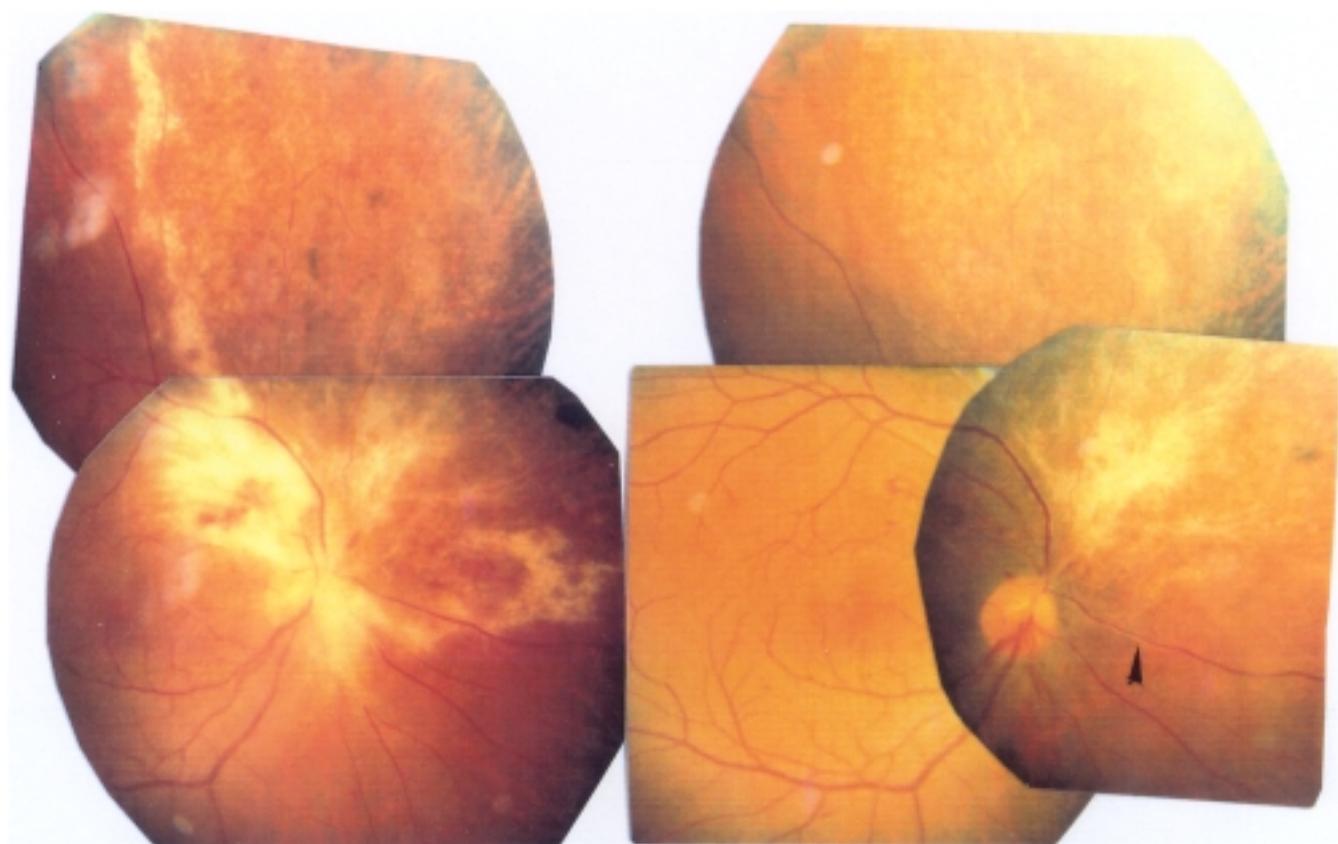


FOTO 5: (página anterior) (arriba) Fibrosis y calcio en el seno de una retinitis cicatricial.

FOTO 6: (página anterior) (medio) Pte. núm. 26. (izquierda) Retinitis CMV de reciente diagnóstico, que aunque rodea la mácula produce un desprendimiento seroso de la misma, que cede parcialmente tras el tratamiento intraocular (derecha) aunque hay respuesta prácticamente completa los restos inflamatorios afectan la fijación.

FOTO 7: (página anterior) (abajo) Pte. núm. 23 con una retinitis infrapapilar en el ojo derecho (izquierda) y unas lesiones en el izquierdo (derecha) compatibles con microangiopatía SIDA. (pie) Bilateralización tras la interrupción del tratamiento intravenoso, con la aparición de infiltrados retinianos próximos a la localización de los exudados algodonosos y de similar situación a los del primer ojo.

FOTO 8: (página siguiente) Pte. núm. 31. (arriba izquierda) Retinitis activa con afectación del disco tras recidiva durante el tratamiento parenteral con foscarnet. (arriba derecha) Respuesta parcial, casi total, tras el tratamiento intravítreo. Fibrosis y envainamiento vascular parapapilar (cabeza de flecha). (abajo izquierda) Inicio de recidiva tipo "smoldering" o larvada puesta de manifiesto por la aparición de un punteado retiniano (cabeza de flecha) muy ténue que una semana después se ha hecho más evidente (abajo derecha) no sólo en este área nasal sino también supramacular.



## **APENDICE I I: ABREVIATURAS**

ADVP : Adictos a Drogas por Vía Parenteral.  
AFG : Angiofluoresceingrafía.  
AV : Agudeza Visual.  
AZT : Zidovudina.  
BMA : Biomicroscopía Anterior.  
CDC : Centers for Disease Control.  
DDI : Didanosina.  
CD<sub>4</sub> : Linfocitos CD<sub>4</sub>.  
CMV : Citomegalovirus.  
DR : Desprendimiento Regmatógeno de retina.  
DRS : Desprendimiento de Retina Seroso.  
EEUU : Estados Unidos de Norteamérica.  
EPR : Epitelio Pigmentario Retiniano.  
FDA : Food and Drug Administration.  
GEMU : Grupo Español Multicéntrico para el estudio de las Uveitis.  
GMF : Factor estimulante de colonias granulo monocíticas.  
GR : Grupo de Riesgo.  
Hetero. : Heterosexuales.  
Hx. : Homosexual.  
ID<sub>50</sub> : Dosis Inhibitoria Media.  
IV : Intravenoso o Parenteral.  
LBA ; Lavado Broncoalveolar.  
MI : Medicina Interna.  
Núm. : Número.  
PCP : Pneumocistis Carinni.  
PCR : Protein Chain Reaction.  
PIO: Presión intraocular.  
Pte. : Paciente.  
RP : Respuesta Parcial.  
RT : Respuesta Total.  
SIDA : Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida.  
SOCA : Studies of Ocular Complications of AIDS Research Group.  
VIH : Virus de la Inmunodeficiencia Humana.  
VPR : Vítreo Retinopatía Proliferativa.

## **BIBLIOGRAFIA**

- 1 - Ribbert H. Veber protozoenartige Zellen in der Nieve eines syphilitischen Neugeborenen und der Pasotus von Kinderes: Centrealbl allg Path, u path Anat. Jena XV 945-948, 1904.
- 2 - Goodpasture E W, Talbot F B. Nature of "protozoan-like" cells in certain lesions of infancy. Am J Dis Child, 21 415-425, 1921.
- 3 - Faber J E, Walbach S B. Intranuclear and cytoplasmic inclusions ("protozoan-like cells") in salivary glands and other organs of infants. Am J Path 8, 123 -136, 1932.
- 4 - Rowe W P, Hartly J W, Waterman S, et al. Cytopathogenic agent resembling human salivary gland virus recovered from tissue cultures of human adenoids. Proc Soc Exp Biol Med, 92, 418 , 1956.
- 5 - Smith M G. Propagation in tissue cultures of a cytopathogenic virus from human salivary gland virus (SGV) disease. Proc Soc Exp Biol Med, 92, 424, 1956.
- 6 - Weller T H. Problems revealed by the expanding use of tissue culture procedures in studies of infections agents. A J Trop Med Hyg , 5, 422,1956.
- 7 - Christensen L, Beeman H W, Allen A. Cytomegalic inclusion disease. Arch Ophthalmol, 57, 90, 1957.
- 8 - Foester H W. Pathology of granulomatous uveitis. Surv Ophthalmol, 4 283- 326, 1959.
- 9 - De Venecia G, Zu Rhein G M, Pratt M V, et al. Cytomegalic inclusion retinitis: a clinical histopathologic and ultrastructural study. Arch Ophtalmol. 86, 44-57, 1971.
- 10 - Smith M E. Retinal involvement in adult cytomegalic inclusion disease. Arch Ophthalmol, 72, 44-49, 1964.
- 11 - Wyhing G J, Apple D J, Guastella F R, et al. Adult Cytomegalic inclusion retinitis. Am J Ophthalmol, 76, 773-778, 1973.
- 12 - Ashton N, Cunha-Vaz J G. Cytomegalic inclusion disease in the adult retina. Arq Port Oftal, 18 (suppl) 39-40, 1966.
- 13 - Miller W, Flynn P, Mac Cullough J et al. Cytomegalovirus infection after bone marrow transplantation: an association with acute graft-v host disease. Blood, 67 1162-1167, 1986.
- 14 - Harker S C, Howard R J, Simmons R L, et al. Cytomegalovirus infection: a quantitative prospective study of 320 consecutive renal transplants. Surgery , 89, 660-671, 1981.

- 15 - Bloom J N, Palestine A G. The diagnosis of cytomegalovirus retinitis. *Ann of Int Med*, 109, 963-969, 1988.
- 16 - Yoser S L, Foster D J, Rao N A. Systemic viral infections and their retinal and choroidal manifestations. *Surv Ophthalmol*, 37, 313-352, 1993.
- 17 - Holland G N, Gottlieb M S, Yee R A, et al. Ocular disorders associated with a new severe acquired cellular immunodeficiency syndrome. *Am J Ophthalmol*. 93, 339-342, 1982.
- 18 - Holland G N, Pepose J S, Pettit T H, et al. Acquired Immune Deficiency Syndrome. ocular manifestations. *Ophthalmology*, 90, 859-873, 1983.
- 19 - Schuman J S, Friedman A H. Retinal manifestations of the Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS): Cytomegalovirus, Candida Albicans, Cryptococcus, Toxoplasmosis and Pneumocystis Carinni. *Trans Ophthal Soc UK*, 103,177-190, 1983.
- 20 - Palestine A G, Rodrigues M H, Macher A M, et al. Ophthalmic Involvement in the Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Ophthalmology* 91, 1092-1099, 1984.
- 21 - Freeman W R, Chester W L, Mines J A, et al. A retrospective study of the ophthalmic findings in the Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Am J Ophthalmol* 97, 2, 133-142, 1984.
- 22 - Pepose J S, Holland G N, Nestor M S, et al. Acquired Immunodeficiency Syndrome pathogenic mechanisms of ocular disease. *Ophthalmology*, 92,472-484, 1985.
- 23 - Henderley D E, Freeman W R, Causey D M, et al. Cytomegalovirus retinitis and response to therapy with ganciclovir. *Ophthalmology*, 94, 425-434, 1987.
- 24 - Jabs D A, Enger C, Barlett J G. Cytomegalovirus retinitis and Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Arch Ophthalmol*, 107, 75-80 1989.
- 25 - Jabs D A, Green W R, Fox R, et al. Ocular manifestations of Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Ophthalmology*, 107, 75-80, 1989.
- 26 - Peters B S, Beck E J, Coleman D, et al. Cytomegalovirus infection in AIDS. Patterns of disease, response to therapy and trends in survival. *Journal of Infection*, 23 129-137, 1991.
- 27 - Adán A, Casale A, Pita D, et al. Alteraciones oftalmológicas en el SIDA. *Arch Soc Esp Oftal*, 57, 227-232, 1989.
- 28 - Verdejo J, Sanz J, Ciancas E, et al. Ocular manifestations of AIDS. (Abstract MB 2370) VII Conference on AIDS. Florence, Italy, 1991.

- 29 - Orduña E, Olea J L, Mateo J M, et al. Retinitis por citomegalovirus en pacientes con SIDA: aspectos clínicos y resultados del tratamiento con ganciclovir intravítreo. *Arch Soc Esp Oftal*, 60, 713-720, 1991.
- 30 - González-Guijarro J J, Ciancas E, Verdejo J, et al. Tratamiento con Ganciclovir intravítreo de la retinitis por citomegalovirus en pacientes con SIDA. *Arch Soc Esp Oftal*, 60, 575-582, 1991.
- 31 - Adler J P. Neonatal cytomegalovirus infections due to blood. *CRG crit Rev Clin Lab Sc*, 23 1-14, 1986.
- 32 - Cox F, Meyer D, Hughes W T. Cytomegalovirus in tears from patients with normal eyes and with acute cytomegalovirus retinitis. *Am J Ophthalmol*, 80, 817-824, 1975.
- 33 - Kinney J S, Onorato I M, Srewart J A, et al. Cytomegalovirus infection and disease. *J Inf Dis*. 151, 772-774, 1985.
- 34 - Le Hoang P, Dhetny P, Robinet M, et al: Ocular manifestation in AIDS. (Abstract) Second World Congress on Sexually Transmitted Diseases. Paris 1986.
- 35 - Winston D J, Ho W G, Howett C L. Cytomegalovirus Infections associated with leukocyte transfusions. *Ann Intern Med*, 93, 671-675, 1980.
- 36 - Jordan M C. Latent infection and elusion Cytomegalovirus. *Rev Infect Dis*, 55, 205-215, 1983.
- 37 - Eichenwald H F, Shinefield H R. Viral infections of the fetus and of the premature and newborn infant. *Adv Pediatr*, 12, 249-395, 1962.
- 38 - Murray H W, Knox D L, Green W L, et al. Cytomegalovirus retinitis in adults; a manifestation of disseminated viral infection. *Am J Med*, 63, 574-584, 1977.
- 39 - Weller T H, Hanshow J B. Virologic and clinical observations on cytomegalovirus inclusion disease. *N Engl J Med*, 266, 1233-1244, 1962.
- 40 - Chawla H B, Ford M J, Munro J F, et al. Ocular involvement in Cytomegalovirus infection in a previously healthy adult. *Br Med J*, 281-282, 1976.
- 41 - England A C III, Miller S A, Maki G G. Ocular findings of acute Cytomegalovirus infection in a immunologically competent adult. *N Engl J Med*, 307, 94-95, 1983.
- 42 - Polland R B, Egbert P R, Callagher J G, et al. Cytomegalovirus retinitis in immunosuppressed host. I Natural history and effects of treatment with adenine arabinoside. *Ann Intern Med*, 93, 5, 655-644, 1980.

- 43 - Erice A, Jordan C, Chace B A et al. Ganciclovir treatment of cytomegalovirus disease in transplant recipients and other immunocompromised hosts. *JAMA* 257, 3082-3087, 1987.
- 44 - Snyderman D R. Ganciclovir therapy for cytomegalovirus disease associated with renal transplants. *Rev Infect Dis*, 10 suppl 3, S554-S560, 1988.
- 45 - Astle J N, Ellis P P. Ocular complications in renal transplant patients. *Ann Ophthalmol*, 6, 1269 -1277, 1974.
- 46 - Egbert P R, Polland RB, Callagher J G et al. Cytomegalovirus retinitis in immunosuppressed host. II Ocular manifestations. *Ann Intern Med* , 93, 5, 665-670, 1980.
- 47 - Hittner H M, Desmond M M, Montgomery J R. Optic nerve manifestations of human cytomegalovirus infections. *Am J Ophthalmol*, 81, 661-665, 1976.
- 48 - Wendel J S, Giangiacomo J, Hodges K E. Accelerated cytomegalovirus retinitis secondary to immunosuppressive therapy. *Arch Ophthalmol*, 104, 117-118, (letter), 1986.
- 49 - Chumbley L C, Robertson D M, Smith T F et al. Adult Cytomegalovirus Inclusion retinouveitis. *Am J Ophthalmol*, 80, 5, 807-816, 1975.
- 50 - Broughton W L, Cupples H P, Parv L M. Bilateral retinal detachment following cytomegalovirus retinitis. *Arch Ophthalmol*, 96, 616-618, 1978.
- 51 - Hennish H L, Scott A A, Apple D J. Cytomegalovirus retinitis. *Surv Ophthalmol*, 34, 193-203, 1989.
- 52 - Jensen O A, Gerstalt J, Thomson H K, et al. Cytomegalovirus retinitis in the Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) : light-microscopical, ultrastructural and immunohistochemical examination of a case. *Acta Ophthalmol*, 62, 1-9, 1984.
- 53 - Patrizzi G, Middelkamp J M, Herweg J C, et al. Human cytomegalovirus electron microscopy of a primary viral isolate. *J Lab Clin Med*, 65, 825-838, 1965.
- 54 - Donnellan W L, Chantra-Umporn S, Kidd J M. The cytomegalic inclusion cell: an electron microscopic and ultrastructural study. *Ach Ophthalmol*, 84, 44-57, 1971.
- 55 - O'Connor G R. Current concepts in ophthalmology uveitis and the immunosuppressed host. *N Engl J Med*, 299, 130-132, 1978.

- 56 - Marmor M F, Egbert P R, Egbert B M, et al. Optic nerve head involvement with cytomegalovirus in an adult with lymphoma. *Arch Ophthalmol*, 96, 1252-1254, 1978.
- 57 - Aaberg T M, Cesarzt T J, Reytel M W. Correlation of virology and clinical course of cytomegalovirus retinitis. *Am J Ophthalmol*, 74, 407-415, 1972.
- 58 - Balfour H H jr, Bean B, Mitchell C D, et al. Acyclovir in immunocompromised patients with cytomegalovirus disease. *Am J Ophthalmol*, 73, 241-248, 1982.
- 59 - Collaborative DHPG treatment Study Group. Treatment of serious cytomegalovirus infections with 9 - (1, 3, -Dihydroxy-2-propoxymetil) Guanine in patients with AIDS an other immunodeficiencies. *N Engl J Med*, 5, 801-805, 1986.
- 60 - Minz L, Drew W L, Miner R C, et al. Cytomegalovirus infections in homosexual men an epidemiologic study. *Ann Intern Med* , 98, 326-329, 1983.
- 61 - Drew W L, Buhles W, Erlich K. Management of Herpes Virus Infections (CMV, HSV, VHZ) In: *The medical Management of AIDS*, third edition, M A Sande and P A Volverding, 1989.
- 62 - Jacobson M A, Mills J. Serious cytomegalovirus diseases in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Clinical findings, diagnosis and treatment. *Ann Intern Med* 108, 585-594, 1988.
- 63 - Karen S, Hayes K, Mijch A M et al. Is viremia predictive of subsequent CMV retinitis? (Abstract B 430). VI Conference on AIDS. San Francisco, California, USA. 1990.
- 64 - Zurlo J; O'Neill D, Polis M, et al. Relationship between CMV culture positivity and circulating CD4 count in patients with HIV infection. (Abstract B 431).VI Conference on AIDS. San Francisco, California, USA. 1990.
- 65 - González-Guijarro J, Polo R M, Ramos M A, et al. Retinitis por citomegalovirus en pacientes con SIDA. Aspectos clínico terapéuticos y relación con la microangiopatía VIH, en una serie de 38 pacientes. *Rev Clin Esp*, 191, 193- 197, 1992.
- 66 - Faber D W, Wiley C A, Lynn G B, et al. Role of HIV and CMV in the pathogenesis of retinitis and retinal vasculopathy in AIDS patients. *Ophthalmol Vis Sci*, 33, 2345-2353, 1992.

- 67 - Fay M T, Freeman W R, Wiley C A, et al. Atypical retinitis in patients with the Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Am J Ophthalmol*, 105, 483-490, 1988.
- 68 - Gupta S, Licorish K. Circulating immune complexes in AIDS. *N Engl J Med*, 310, 230-238, 1984.
- 69 - Newsome D A, Green W R, Miller E D, et al. Microvascular aspects of acquired immune deficiency syndrome retinopathy. *Am J Ophthalmol*, 93, 590-601, 1984.
- 70 - Pomerantz R J, Kuritzken D R, De la Monte S M, et al. Infection of the retina by Human Immunodeficiency virus type I. *N Engl J Med*, 317, 26, 1643-1647, 1987.
- 71 - Holland G N, Pepose J S, Kreiguer A E, et al. Ocular disorders in patients with AIDS. *Ophthalmic Forum*, 3, 123-127, 1985.
- 72 - Kuppermann B D, Petty J G, Richman D D, et al. Cross - sectional prevalence of cytomegalovirus retinitis and human immunodeficiency virus related non -infectious- retinal vasculopathy in patients with the Acquired Immunodeficiency Syndrome: correlation with CD4 counts. *Am J Ophthalmol*, 115, 575-583, 1993.
- 73 - Sprenger H G, Schirum J, Law G, et al. Detection of Cytomegalovirus (CMV) in blood by monitoring of antigenemia and PCR in late symptomatic HIV disease ( $< 100$  CD<sub>4</sub> cells). (Abstract 08 - 1346). IX Conference on AIDS, Berlin, 1993.
- 74 - Dennely P J, Warman R, Flynn J T, et al. Ocular manifestations in pediatric patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Ophthalmol*, 107, 978-982, 1989.
- 75 - Adán A, González Guijarro J, Obrador P, et al (Grupo GEMU). Epidemiología de las manifestaciones oftalmológicas del SIDA en España. *Arch Soc Esp Oftal*, 64, 435-444, 1993.
- 76 - Rothenberg R, Woelfel M, Stonenburger R, et al. Survival with the acquired immunodeficiency syndrome. Experience with 5833 cases in New York city. *N Engl J Med*, 317, 1297-1302, 1987.
- 77 - Holland G N, Sison R F, Jatulis D E, et al. Survival of patients with the Acquired Immunodeficiency Syndrome after development of Cytomegalovirus retinopathy. *Ophthalmology*, 97, 204-211, 1990.

- 78 - Centers for Disease Control: revision of the centers for disease control surveillance case definition for acquired immunodeficiency syndrome. *MMWR*, 36, 35, 1987.
- 79 - Centers for Disease Control. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for acquired immunodeficiency syndrome among adolescents and adults. *MMWR*, 41 (RR 17): 1-19, 1992.
- 80 - Sison R F, Holland G N, Mac Arthur L J, et al. Cytomegalovirus retinopathy as the initial manifestation of the Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Am J Ophthalmol* 112, 243-249, 1991.
- 81 - Carrasco-Font C, González-Guijarro J, Suárez de Figueroa M, et al (Grupo GEMU). Estudio Multicéntrico Español sobre retinitis por citomegalovirus en pacientes con SIDA. *Arch Soc Esp Oftal*, (en prensa), 1994.
- 82 - Gross J G, Bozzete S A, Mathews W C, et al. Longitudinal study of cytomegalovirus retinitis in Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Ophthalmology*, 97, 681-689, 1990.
- 83 - Gross J G, Sadum A S, Wiley C A, et al. Severe visual loss related to isolated peripapillary retinal and optic nerve head cytomegalovirus infection. *Am J Ophthalmol*, 108, 691-698, 1989.
- 84 - Roarty J D, Fisher E J, Nussbaum J J. Long term visual morbidity of CMV retinitis in patients with Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Ophthalmology*, 100, 1685-1688, 1993.
- 85 - Grossniklaus H E, Frank K E, Tomsak R L. Cytomegalovirus retinitis and optic neuritis in acquired immunodeficiency syndrome. Report of a case. *Ophthalmology*, 94, 1601-1604, 1987.
- 86 - Holland G N, Sidikaro Y, Kreiger A E, et al. Treatment of cytomegalovirus retinopathy with ganciclovir. *Ophthalmology*, 94, 815-823, 1987.
- 87 - Holland G N, Buhles W C, Mastre B, et al. A controlled retrospective study of ganciclovir treatment for cytomegalovirus retinopathy. Use of a standardized system for the assessment of disease outcome. *Arch Ophthalmol*, 107, 1759-1766, 1989.
- 88 - Culbertson W W. Infections of the retina in AIDS. *Int Ophthalmol Clin*, 29, 108-118, 1989.
- 89 - Rabb M F, Jampol L M, Fish R H, et al. Retinal periphlebitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome with cytomegalovirus

- retinitis mimics acute frosted retinal periphlebitis. *Arch Ophthalmol*, 110 1257-60, 1992.
- 90 - Secchi A G, Tognon M S, Turrini B, et al.: Acute frosted retinal periphlebitis associated with cytomegalovirus retinitis. *Retina*, 12, 245-7, 1992.
- 91 - Spaide R F, Vital A T, Toth R, et al. Frosted branch angiitis associated with cytomegalovirus retinitis. *Am J Ophthalmol*, 113, 522-8, 1992.
- 92 - Freeman W R, Henderley D E, Wan W L, et al. Prevalence, pathophysiology and treatment of rhegmatogenous retinal detachment in treated cytomegalovirus retinitis. *Am J Ophthalmol*, 103, 527-536, 1987.
- 93 - Jabs D A, Enger C, Haller J, et al. Retinal detachments in patients with cytomegalovirus retinitis. *Arch Ophthalmol*, 109, 794-9, 1991.
- 94 - Faber D W, Crapotta J A, Wiley C A, et al. Retinal calcifications in cytomegalovirus retinitis. *Retina*, 13, 46-9, 1993.
- 95 - Keefe K S, Freeman W R, Peterson T J, et al. Atypical healing of cytomegalovirus retinitis. Significance of persistent border opacification. *Ophthalmology*, 99, 1377-84, 1992.
- 96 - Olea J, Adán J, González-Guijarro J, Satorre J. Patología oftalmológica en la infección VIH. Manual de diagnóstico y tratamiento. Protocolos Terapéuticos en Oftalmología nº 4. Universidad de Valladolid, 1993.
- 97 - Adán A, Casle A, Pita D, et al. Tratamiento con ganciclovir de la retinitis CMV en los pacientes con SIDA. *Arch Soc Esp Oftal*, 58, 475-478, 1990.
- 98 - Palestine A G. Clinical Aspects of Cytomegalovirus Retinitis. *Rev Infect Dis* 10, suppl 3, S 515-S 552, 1988.
- 99 - De Smet MD. Differential diagnosis of retinitis and choroiditis in patients with Acquired Immunodeficiency syndrome in: Clinical implications of herpes virus infections in patients with AIDS. *Am J Med*, 92 (2A), 17S-24S, 1992.
- 100 - To K W, Nadel A J. Atypical presumed CMV retinitis. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*, 227, 535-537, 1989.
- 101 - Carter J E, Shuster A R. Zidovudine and cytomegalovirus retinitis. *Ann Ophthalmol*, 24, 186-189, 1992.
- 102 - Guyer D R, Jabs D A, Brant A M, Beschormer W E, Green W R. Regression of Cytomegalovirus Retinitis with Zidovudine. A clinico pathologic correlation. *Arch Ophthalmol*, 107, 868-74, 1987.

- 103 - D'Amico D J, Skolnik P R, Koshoff B R, et al. Resolution of Cytomegalovirus retinitis with zidovudine therapy. *Arch Ophthalmol*, 106, 1168-1169, 1988.
- 104 - Teich S A, Cheng T W, Friedman A H. Systemic antiviral drugs used in ophthalmology. *Surv Ophthalmol*, 37, 19-53, 1992.
- 105 - Kuppermann B N, Flores-Aguilar M, Quiceno J I, et al. A masked prospective evaluation of outcome parameters for cytomegalovirus-related retinal detachment surgery in patients with Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Ophthalmology*, 101, 46-55, 1994.
- 106 - Sidikaro Y, Silver L, Holland G N, et al. Rhegmatogenous retinal detachments in patients with AIDS and necrotizing retinal infections. *Ophthalmology*, 98, 129-135, 1991.
- 107 - Freeman W R, Quiceno J I, Crapotta J A, et al. Surgical repair of rhegmatogenous retinal detachment in immunosuppressed patients with cytomegalovirus retinitis. *Ophthalmology*, 99: 466-74, 1992.
- 108 - Regillo C D, Vander J F, Duker J S, et al. Repair of retinitis-related retinal detachments with silicone oil in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Ophthalmol*, 113, 21-27, 1992.
- 109 - Orellana J, Teich S A, Lieberman R M, et al. Treatment of retinal detachments in patients with the acquired immune deficiency syndrome. *Ophthalmology*, 98, 939-43, 1991.
- 110 - Geier S A, Klaus V, Matuschke A, et al. 2.5 years survival with sequential ganciclovir/foscarnet treatment in a patient with acquired immune deficiency syndrome and cytomegalovirus retinitis. *Ger J Ophthalmol*, 1(2): 110-3, 1992.
- 111 - Schulman J A, Peyman G A. Management of viral retinitis. *Ophthalmic Surg*, 19, 12, 876-884, 1988.
- 112 - Lalezari J P, Drew W L, Glutzer E, et al. The safety, pharmacokinetics, and anti - CMV activity of weekly HPMPC in HIV patients excreting CMV. (Abstract 08 -1296). IX Conference on AIDS, Berlin, 1993.
- 113 - Stevens G Jr, Palestine A G, Rodrigues M M, et al. Failure of argon laser to halt cytomegalovirus retinitis. *Retina*, 6, 119-122, 1986.
- 114 - Mathews T, Boelime R. Antiviral activity and mechanisms of action of ganciclovir. *Rev Infect Dis*, 10 (suppl 3), S 490 -S 494, 1988
- 115 - Verheyden J P. Evolution of the therapy for cytomegalovirus infection . *Rev Infect Dis*, 10 (suppl), S 477 - S 489, 1988.

- 116 - Pepose J S, Newman C, Bach M C, et al. Pathologic features of cytomegalovirus retinopathy after treatment with the antiviral agent ganciclovir. *Ophthalmology*, 94, 414-424, 1987.
- 117 - Mar E C, Chion J F, Cheng Y C, et al. Inhibition of cellular DNA polymerase alpha and human cytomegalovirus-induced DNA polymerase by the triphosphate of 9-(2-hydroxyethoxymethyl) guanine and 9 - (1,3 dihydroxy - 2 prproxymethyl ) guanine and 9-(1, 3, dihydroxy -2- prproxymethyl) guanine. *J Virol*, 53, 776-780, 1985.
- 118 - Jabs D A, Wingard J R, De Bustros S. BW B759U for cytomegalovirus retinitis: intraocular drug penetration, (case report). *Arch Ophthalmol*, 104, 1436-1437, 1986.
- 119 - Laskin O L, Stahl - Bayliss C M, Kalman C M, et al. Use of ganciclovir to treat serious cytomegalovirus infections in patients with AIDS. *J Infect Dis*, 155, 323-327, 1987.
- 120 - Orellana J, Teich S A, Friedman A H, et al. Combined short and long term therapy for the treatment of cytomegalovirus retinitis using ganciclovir (BW B 759 U). *Ophthalmology*, 94, 831-838, 1987.
- 121 - Garweg J, Olszowski W, Knospe V, et al. Secondary prevention of cytomegalovirus retinitis with ganciclovir. *Ophthalmologie*. 90 (3), 267-73, 1993.
- 122 - Hardy W D. Foscarnet treatment of acyclovir- resistant Herpes Simplex virus infection in patients with Acquired Immunodeficiency Syndrome: preliminary results of a controlled, randomized, regimen-comparative trial. *Am J Med*, 92, (2A), 30S-36S, 1992.
- 123 - Tamburi S, Piretti- Pezzi P, Accontini M, et al. Ganciclovir Maintenance therapy in AIDS- related CMV retinitis. (Abstract MB 2416). VII conference on AIDS. Florencia, Italia 1991.
- 124 - Mortality in patients with the acquired immunodeficiency syndrome treated with either foscarnet or ganciclovir for cytomegalovirus retinitis. Studies of Ocular Complications of AIDS Research Group, in collaboration with the AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med*, 326 (4), 213-20, 1992.
- 125 - Buhles W C Jr, Mastre B J, Tinker A J, et al. Ganciclovir treatment of life or sight threatening cytomegalovirus infections. Experience in 314 immunocompromised patients. *Rev Infect Dis* ,10 (suppl 3), S 495-S506, 1988.

- 126 - Freeman E, Moeller L. Use of the Groshong catheter in the management of AIDS-related opportunistic infections. (Abstract 2133). VI conference on AIDS. San Francisco, CA 1990.
- 127 - Peter P, Le A, Duncan J. Bacteriemia complicating HIV-infections: frequency, spectrum and outcome. (Abstract MB 82). VII conference on AIDS. Florencia, Italia 1991.
- 128 - Johnson V A, Hirsch M S. Combination therapy for HIV infection. In: Mills J, Corey L, eds. Antiviral chemotherapy: new directions for clinical application and research. Vol 2. New York: Elsevier, 275-302, 1989.
- 129 - Hardy D. Combined ganciclovir and recombinant human granulocyte-macrophage colony stimulating factor in the treatment of cytomegalovirus retinitis in AIDS patients. *J Acquired Immune Def Syn* , 4 (Suppl 1), 522-528,1991.
- 130 - Raviglione M C, Battan R, Méndez-Pablos A, et al. Infections associated with Hickman catheters in patients with Acquired Immunodeficiency Syndrome. *AMA*, 86, 780-786, 1898.
- 131 - Follansbee S, Busch D, O'Connor J et al. Phase I study of the safety and pharmacokinetics of oral ganciclovir. (Abstract FB 91). VI conference on AIDS. San Francisco, CA, 1990.
- 132 - Henry K, Cantrill H, Fletcher C, et al. Use of intravitreal ganciclovir (dihydroxi propoymethyl guanine) for cytomegalovirus retinitis in a patient with AIDS. *Am J Ophthalmol*, 103, 17-23, 1987.
- 133 - Pulido J, Peyman G A, Lesar T, et al. Intravitreal toxicity of hydroxyaciclovir (BW. B759 U), a new viral agent. *Arch Ophthalmol*, 103, 840-841, 1985.
- 134 - Yoshizumi M O, Lee D, Vinci V, et al. Ocular toxicity of multiple intravitreal DHPG injections. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*, 228, 350-353, 1990.
- 135 - Ussery f M III, Gibson S R, Conklin R H, et al. Intravitreal ganciclovir in the treatment of AIDS-associated cytomegalovirus retinitis. *Ophthalmology*, 95, 640-648, 1988.
- 136 - Cantrill H, Henry K, Melroe H, et al. Treatment of cytomegalovirus retinitis with intravitreal ganciclovir. long term results. *Ophthalmology*, 96, 367-374, 1989.
- 137 - Heineman M H. Long term intravitreal ganciclovir therapy for cytomegalovirus retinopathy. *Arch Ophthalmol*, 107, 96, 367-374, 1989.

- 138 - Büchi E R, Fitting P, Michel A E. Long term intravitreal ganciclovir for cytomegalovirus retinitis in a patient with AIDS , (case report), 106, 1349-1350, 1988.
- 139 - Cochereau-Massim I, Lehoang P, Lautier-Frau M, et al. Efficacy and tolerance of intravitreal ganciclovir in cytomegalovirus retinitis in acquired immune deficiency syndrome. *Ophthalmology*, 98, 1348-1355, 1991.
- 140 - González-Guijarro J J, Olea J L, Ciancas E, et al. Indicaciones del tratamiento intraocular en la retinitis por citomegalovirus en pacientes con SIDA. (Abstract C 43). II Congreso Nacional sobre el SIDA. Bilbao, 1993.
- 141 - Polsky B, Worlitz R, Cantill H, et al. Intravitreal (IVL) ganciclovir (GCV) salvage therapy for cytomegalovirus (CMV) retinitis: a preliminary report. (Abstract WB 2340), VII conference on AIDS. Florencia, Italia 1991.
- 142 - Anand R, Nightingale S D, Fish R H, et al. Control of cytomegalovirus retinitis using sustained release of intraocular ganciclovir. *Arch Ophthalmol*, 111, 223-227, 1993.
- 143 - Peyman G A, Khoobehi B, Tawakol M et al. Intravitreal injection of liposome encapsulated ganciclovir in a rabbit model. *Retina*, 7, 227-229, 1987.
- 144 - Diaz-Llopis M, Martos MJ, España E, et al. Liposomally-entrapped ganciclovir for the treatment of cytomegalovirus retinitis in AIDS patients. Experimental toxicity and pharmacokinetics, and clinical trial. *Doc Ophthalmol*, 82, 297-305, 1992.
- 145 - Smith T J, Pearson P A, Blandford D L, et al. Intravitreal sustained-release ganciclovir. *Arch Ophthalmol*, 110, 255-8, 1992.
- 146 - Sanborn G E, Anand R, Torti R E, et al. Sustained-release ganciclovir therapy for treatment of cytomegalovirus retinitis. Use of an intravitreal device. *Arch Ophthalmol*, 110, 188-95, 1992.
- 147 - Anand R, Font R L, Fish R H, et al. Pathology of cytomegalovirus retinitis treated with sustained release intravitreal ganciclovir. *Ophthalmology*, 100, 1032-1039, 1993.
- 148 - Gamb J, Pederson C, Poulsen A C, et al. The effect of foscarnet (phosphonoformate) on human immunodeficiency virus isolation, T cells subsets, and lymphocyte function in AIDS patients. *AIDS*, 1, 27, 27-33, 1987.

- 149 - Lehoang P, Girard B, Robinet M, et al. Foscarnet in the treatment of cytomegalovirus retinitis in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ophthalmology*, 96, 865-874, 1989.
- 150 - Erice A, Chou S, Biron K K, et al. Progressive disease due to ganciclovir-resistant cytomegalovirus in immunocompromised patients. *N Engl J Med*, 320, 289-293, 1989.
- 151 - Lietman P S. Clinical Pharmacology: Foscarnet. *Am J Med*, 92, (2A) 8S-11S, 1992.
- 152 - Palestine A G, Polis M A, De Smet M D, et al. A randomized controlled trial of foscarnet in the treatment of cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. *Ann Intern Med*, 115, 665-673, 1991.
- 153 - Katlama C, Dohin E, Caumes E, et al. Foscarnet induction therapy for cytomegalovirus retinitis in AIDS: comparison of twice-daily and three-times-daily regimens. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 5 Suppl 1, S18-24, 1992.
- 154 - Katlama C, Dohin E, Caumes E et al. Maintenance therapy with foscarnet in prevention of cytomegalovirus (CMV) retinitis in AIDS patients. (Abstract THB 435). VI conference on AIDS. San Francisco CA, 1990.
- 155 - Jacobson M A Causey D, Polsky B, et al. A dose-ranging study of daily maintenance intravenous foscarnet therapy for cytomegalovirus retinitis in AIDS. *J Infect Dis*, 168, 444-448, 1993.
- 156 - Diaz-Llopis M, Chipont E, Sanchez S, et al. Intravitreal foscarnet for cytomegalovirus retinitis in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Ophthalmol*, 114, 742-7, 1992.
- 157 - Díaz-Llopis M, España E, Muñoz G, et al. High dose intravitreal foscarnet in the treatment of cytomegalovirus retinitis in AIDS. *Br J Ophthalmol*, 78: 120-129, 1994.
- 158 - Pearson P A, Jaffe G J, Ashton P. Intravitreal foscarnet for cytomegalovirus retinitis in a patient with acquired immunodeficiency syndrome [letter]. *Am J Ophthalmol*, 15, 115: 686-688, 1993.
- 159 - Drew W L, Miner R C, Bush A F, et al. Prevalence of resistance in patients receiving ganciclovir for serious cytomegalovirus infection. *J Inf Dis*, 165, 716-719, 1991.
- 160 - Flores-Aguilar M, Kuppermann B D, Quiceno J I, et al. Pathophysiology and treatment of clinically resistant cytomegalovirus retinitis. *Ophthalmology*, 100, 7, 1022-31, 1993.

- 161 - Knox K K, Drosbky W R, Garrigan D R. Cytomegalovirus isolate resistant to ganciclovir and foscarnet from a marrow transplant patient. *Lancet*, 337, 1292-1293. 1991
- 162 - Nelson M R, Barter G, Howkins D, et al. Simultaneous treatment of cytomegalovirus retinitis with ganciclovir and foscarnet. *Lancet*, 338, 250, 1991.
- 163 - Kuppermann B D, Flores-Aguilar M, Quiceno J I, et al. Combination ganciclovir and foscarnet in the treatment of the clinically resistant cytomegalovirus retinitis in patients with Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Arch Ophthalmol*, 11, 1359-1366, 1993.
- 164 - Verdejo J, Polo R M, Gegúndez, et al. Retinochoroidal manifestations in patients with AIDS. (Abstract). V European Congress of Clinical Microbiology and Infectious diseases. Oslo, Noruega, 1991.
- 165 - Anand R, Font L R, Fish, et al. Cost of sustained release treatment of CMV retinitis, (author's reply to a letter to the editor). *Ophthalmology*, 100, 1603, (letter), 1993.
- 166 - Vigilancia Epidemiológica del SIDA/VIH. Comunidad de Madrid, Consejería de Salud, Dirección general de prevención y promoción de la salud. Informe número 13, Abril 1994.
- 167 - Evans M, Booth J, Wansbrough-Jones M. CMV viraemia in HIV infection: association with intercurrent infection. (Abstract B 08-1346). IX Conference on AIDS, Berlin, 1993.
- 168 - Sassi G, Matheron S, Pepin J M, et al. CMV retinitis: CD4 lymphocyte count and viraemia in 27 patients. (Abstract B 08-1350). IX Conference on AIDS, Berlin, 1993.
- 169 - Holland G N. (Editorial, disusión de un artículo). *Ophthalmology*, 98, 1350-1354, 1991.
- 170 - Studies of Ocular Complications of AIDS Research Group, in collaboration with the AIDS Clinical Trials Group. Foscarnet-Ganciclovir Cytomegalovirus Retinitis Trial, 4. Visual Outcomes. *Ophthalmology*, 101, 1250-1261, 1994.
- 171 - Kuppermann B D, Quiceno J I, Flores-Aguilar M, et al. Intravitreal ganciclovir concentration after intravenous administration in AIDS patients with cytomegalovirus retinitis: implications for therapy. *JID*, 168:1506-1509, 1993.

- 172 - Schulman J, Peyman G A, Horton M R, et al. Intraocular penetration of a new antiviral agent, hydroxyaciclovir (BW - B759U). *Jpn J Ophthalmol*, 17, 405-408, 1989.
- 173 - Worlitz R. Intravitreal Ganciclovir in patients with progressive retinitis. (Abstract B16-1736). IX Conference on AIDS, Berlin, 1993.
- 174 - Lieberman R, Orellana J. Intraocular Ganciclovir in patients with persistent active cytomegalovirus retinitis. (Abstract B16-1730). IX Conference on AIDS, Berlin, 1993.
- 175 - Ferro Osuna M, Pérez-Blázquez E, Rubio García R, et al. Retinitis por CMV: seguimiento de 30 pacientes. (Abstract C-45). II Congreso Nacional Sobre el SIDA. Bilbao 1992.
- 176 - Quiceno J I, Capparelli E, Sadum A, et al. Visual dysfunction without retinitis in patients with Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Am J Ophthalmol*, 113, 8-13, 1992.
- 177 - Skolnic P R, Kosloff B R, Hirsch M S. Bidirectional interactions between Human Immunodeficiency Virus type 1 and Cytomegalovirus. *J Infect Dis*, 157: 508-514, 1988.
- 178 - Bandonin C. A modified procedure for intravitreal injections of ganciclovir in the treatment of Cytomegalovirus retinitis. (Letter). *Ophthalmology*, 99, 123, 1991.
- 179 - Morlet N, Young S H. Prevention of intraocular pressure rise following intravitreal injection. *Br J Ophthalmol*, 110, 185-187, 1992.