

Tratamiento de la retinitis por citomegalovirus en pacientes con SIDA con terapia anti-CMV antes del inicio de la terapia antirretroviral altamente efectiva

Dra. Gabriela Ortega-Larrocea

RESUMEN

Objetivo: La uveítis por reconstitución inmune (URI) se presenta en pacientes con SIDA y retinitis por citomegalovirus (RCMV). Conocer si la URI es más frecuente cuando se inicia el tratamiento antiviral altamente activo (HAART), antes o simultáneamente a la terapia anti-CMV.

Pacientes y métodos: De 125 pacientes con SIDA/ RCMV se seleccionaron aquellos con sobrevida >12 meses y se dividieron en dos grupos de acuerdo con la terapia antirretroviral que recibieron. Grupo I: HAART antes o al mismo tiempo que el tratamiento anti-CMV; grupo 2: terapia antirretroviral de baja potencia antes o al mismo tiempo que la terapia anti-CMV. Estadística descriptiva y no paramétrica.

Resultados: Se incluyeron 55 adultos con RCMV activa con linfocitos TCD4+ de 27 (sd±36). La prevalencia de URI fue de 56.3% con linfocitos TCD4+ de 318 (sd±72). Grupo I: de 36 pacientes con HAART, 25 (69.4%) tuvieron URI a los 8.7 meses (sd±8.1) después del diagnóstico de RCMV. Grupo 2: de 19 con terapia antirretroviral no potente 6 (14%) tuvieron URI a los 12 meses (sd±9) después de cambiar a terapia HAART. El RR= 6.3, CI 95% 1.09-24.7; pMH= 0.01.

Conclusion: la URI es mas frecuente en pacientes que inician terapia HAART al momento de diagnóstico de RCMV o antes.

Palabras clave: SIDA, retinitis por citomegalovirus, uveítis por reconstitución inmune.

SUMMARY

Purpose: Patients with CMVR who receive HAART may develop IRU that can be a sight-threatening condition. Clinical observation suggests that patients, who start HAART after CMVR were healed, developed less IRU than those patients that received it at the same time.

Methods: Of a cohort study of 125 patients with CMVR we included patients that survived at least 12 months after diagnosis. Group 1 received HAART before or at the same time of CMVR diagnosis and group 2 received non-potent antiretroviral treatment before or at the time of CMVR diagnosis. Descriptive and non-parametric statistics were applied.

Results: 55 adult patients treated with CMVR were included. Initial CD4T+ lymphocytes count was 27 (sd ±36). The prevalence of IRU was 56.3%, CD4T+ lymphocytes count was 318 (sd ±72). In the first group: 36 patients received HAART and 25 (69.4%) developed IRU, 8.7 months (sd ±8.1) after CMVR diagnosis. In the second group 19 patients received non-potent antiretroviral treatment and 6 (14%) patient developed IRU at month 12 (sd ±9) after HAART was added. The OR = 6.3, CI 95% 1.09-24.7; pMH = 0.01

Conclusion: IRU is more frequent in patients with HAART at the moment of the diagnosis of CMVR than in patients with a delayed HAART initiation.

Key words: AIDS; Cytomegalovirus retinitis; HAART; immune recovery uveitis; immune restoration related diseases in AIDS.

INTRODUCCION

La retinitis por citomegalovirus (RCMV) es la infección ocular oportunista más frecuente en los pacientes con SIDA y, al mismo tiempo, la causa principal de discapacidad visual en esta población (1). Su incidencia antes de la terapia antiretroviral altamente activa (Highly Active Antiretroviral Therapy, HAART) era de 40%, afortunadamente con su uso cada vez más extendido en todo el mundo la incidencia ha disminuido alrededor de 55-95% (2). En México su incidencia no ha sido publicada; en la casuística del Centro de Referencia en Oftalmología del Hospital Médica Sur ocupa el 24.8% de los pacientes con diagnóstico de Enfermedades Inflamatorias e Infecciosas Oculares (no publicado).

La infección por CMV causa una retinitis necrotizante uni o bilateral con mínima respuesta inflamatoria por parte del paciente, el cual habitualmente tiene menos de 100 linfocitos T CD4+ debido a la grave inmunosupresión causada por la infección del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

El tratamiento debe ser administrado de manera inmediata si la retinitis se encuentra en el área macular o en el nervio óptico. Hay diferentes antivirales efectivos para la RCMV (3-7) siendo el de mayor uso en México el ganciclovir intravenoso e intravítreo y el valganciclovir oral. En los pacientes con RCMV que iniciaron terapia HAART, el tratamiento anti-CMV puede suspenderse si los niveles de linfocitos T CD4+ se mantienen persistentemente por arriba de 75 células/mL por lo menos en 3 determinaciones consecutivas (8-10).

Hay numerosos reportes de pacientes con SIDA en los cuales se ha observado inflamación intraocular simultánea o posterior a la RCMV; a esta respuesta inflamatoria se le ha llamado uveítis por reconstitución inmune (URI) y está comprendida dentro de los síndromes inflamatorios por restauración inmune en pacientes con SIDA (IRIS) (11-21). Esta nueva modalidad de la RCMV es capaz por sí misma de causar ceguera en el paciente por edema macular, neovascularización retiniana y membranas epirretinianas principalmente.

La causa directa de la URI es sin duda la rápida reconstitución inmune que permite el reconocimiento por linfocitos de reciente formación, de antígenos del CMV en la superficie de las células retinianas infectadas (22, 23). Esta inflamación ocular no se observaba en los pacientes que recibían terapia antiretroviral sin inhibidores de proteasa (componente básico de la terapia HAART) (3). Con base a la observación clínica de estas fases históricas en la evolución de la RCMV, es notable la mejor recuperación visual en los pacientes que no desarrollan URI, siempre y cuando la RCMV no afecte fóvea o nervio óptico (Zona I), que en los pacientes que sí la desarrollan.

El motivo de este análisis retrospectivo es conocer si estas dos situaciones clínicas nos pueden ayudar a diseñar estrategias que puedan disminuir la prevalencia de URI.

PACIENTES Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo, observacional de una cohorte de pacientes con infección por VIH confirmada y con retinitis por

CMV (diagnóstico clínico) atendidos en el Centro de Referencia en Oftalmología del Hospital Médica Sur durante los años 1995 a 2006.

Todos los pacientes recibieron ganciclovir o valganciclovir, tres pacientes además recibieron foscavir al momento del diagnóstico de RCMV. Ninguno de ellos recibió cidofovir o fomivirsen.

El diagnóstico de URI se realizó de acuerdo con la descripción original del síndrome por Karavellas (11) en 1998. Se consideró como inflamación moderada si había 2+ de células en vítreo, sin edema macular o membranas epirretinianas. Inflamación grave fue aquella que mostraba 3+ o más de vitritis, edema macular, neovascularización, papilitis y/o membrana epirretinianas. A todos los pacientes con el diagnóstico se les realizó estudio de fluorangiografía y tomografía macular (a partir del 2002). Todos los pacientes recibieron tratamiento antiinflamatorio tópico, periocular o sistémico.

De los 125 pacientes con infección por VIH se analizaron 55 pacientes con RCMV en uno o ambos ojos, cuya sobrevivencia era mayor a 12 meses después del diagnóstico de RCMV. Todos habían mostrado una elevación de linfocitos T CD4+ después de iniciado el tratamiento antirretroviral. Los pacientes se dividieron en dos grupos de acuerdo con la terapia antirretroviral que habían recibido. El Grupo I había iniciado terapia HAART (3 antirretrovirales, uno de ellos tenía que ser un inhibidor de proteasa y un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa reversa) antes o simultáneamente al inicio del diagnóstico de RCMV. Los pacientes del grupo 2 fueron aquellos que no recibieron en su terapia antirretrovirales inhibidores de proteasa al momento del diagnóstico de RCMV. Este grupo histórico pertenece a los pacientes vistos antes de 1997 cuando el uso de inhibidores de proteasa se hizo extensivo a todo el país. Todos ellos cambiaron su esquema a HAART después de esta fecha.

Se utilizó estadística descriptiva y no paramétrica.

RESULTADOS

Se analizaron 55 pacientes de los cuales 49 (89%) eran hombres y 6 (11%) mujeres con una edad promedio de 35.4 años ($sd \pm 6.9$).

La cuenta de linfocitos T CD4+ era de 27 cel/mL ($sd \pm 36$). La uveítis por reconstitución inmune se presentó en 31 pacientes (56.3%), y la cuenta de linfocitos T CD4+ era de 318 cel/mL ($sd \pm 72$). El grupo 1 estaba formado por 36 pacientes de los cuales 25 (69.4%) desarrollaron URI, en 3 pacientes fue un evento bilateral. El inicio de la URI fue a los 8.7 meses (± 8.1) después del diagnóstico de RCMV. Todos tenían una retinitis cicatrizada. El grupo 2 estaba formado por 19 pacientes y 6 de ellos (14%) desarrollaron URI después de 12 meses (± 4) del diagnóstico de RCMV. Este grupo cambió a terapia HAART a los 6.3 meses en promedio (2-13 meses). Todos tenían una retinitis cicatrizada. El riesgo relativo para el desarrollo de URI después de RCMV fue de 6.3 con un intervalo de confianza de 95% (1.09-24.7); $p_{MH} = 0.01$. Para el grupo 1 la URI fue moderada en 6 casos y severa en 19. Para el grupo

2 fue moderada en 4 pacientes y severa en 2. El riesgo relativo fue de 16.7, intervalo de confianza 95% (1.69-217); $p_{MH} = 0.01$ para mayor severidad en el grupo 1.

DISCUSIÓN

Desde 1998 diversos autores reportaron la presencia de uveítis en pacientes con retinitis por CMV inactiva aun cuando estaban todavía con terapia anti-CMV. La característica común en todos ellos fue el uso reciente de terapia HAART. A esta inflamación intraocular se le llamó uveítis por reconstitución inmune y se define como la presencia de células inflamatorias con diferente intensidad en cámara anterior y vítreo, así como papilitis, edema macular, membranas epirretinianas, oclusiones vasculares y proliferaciones vasculares que podían llevar al paciente a ceguera legal. Se consideró como etiología de este nuevo proceso inflamatorio a un rápido incremento en los linfocitos T en respuesta a la terapia HAART, cuya migración al ojo está mediada por la presencia de antígenos de CMV en las células de la retina infectada, aunque ésta fuera cicatrizal (12). El tratamiento se limita a terapia antiinflamatoria de diversa intensidad, fotocoagulación y cirugía ocular (13, 17, 18, 20).

El beneficio de la terapia HAART es la supresión de la replicación del VIH lo que se acompaña de una disminución de la carga viral, un incremento en la cuenta de linfocitos T CD4+ y una recuperación de la respuesta inmune contra diversos patógenos incluyendo el CMV (22). Antes de la terapia HAART se han reportado algunos casos que mostraban una reacción inflamatoria ocular (14). Los pacientes no respondedores a HAART no muestran inflamación intraocular. La observación histórica de la población con RCMV ha mostrado dos patrones de conducta: antes de HAART la inflamación ocular era clínicamente insignificante, después de HAART la inflamación puede ser devastadora. Por definición no podemos diagnosticar URI sin HAART.

Hay un pequeño grupo de pacientes que fue tratado por RCMV y terapia antirretroviral no potente que muestran pocos datos de inflamación ocular y la desarrollan cuando cambian a HAART. Este grupo de pacientes muestra una inflamación más leve, lo que nos lleva a la teoría de que los pacientes con RCMV cicatrizal tienen menos riesgo de desarrollar URI que aquellos pacientes que inician HAART antes o recién diagnosticada la RCMV, cuando hay gran necrosis celular y una mayor facilidad para el reconocimiento antigénico por los recién formados linfocitos y la gran carga viral de CMV intraocular.

Como sucede en otras infecciones oportunistas en los pacientes con SIDA (*Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium-intracellulare* complex o neumonía por *Pneumocystis carinii* pneumonia) se ha observado un empeoramiento paradójico al iniciar terapia HAART, situación clínica que se ha englobado con el nombre de síndromes inflamatorios por reconstitución inmune en los pacientes con SIDA (21).

La aparición de la URI habitualmente ocurre 13.5 meses después del diagnóstico de RCMV de acuerdo con la des-

cripción original de la cohorte de Karavellas (11). En nuestra cohorte el inicio fue a los 8.7 meses en promedio en el grupo que recibía HAART y nuestra incidencia fue más alta que la reportada en ese grupo. Nguyen (16) reportó una incidencia menor a 1.09 años/ persona. Estos 3 grupos de pacientes usan los mismos criterios para el diagnóstico de URI, la principal diferencia de Nguyen es el uso de implante de ganciclovir en sus pacientes a diferencia de Karavellas y nosotros donde se usó más frecuentemente el ganciclovir intravenoso. Este autor considera que el implante intravítreo permite una mayor supresión de la carga viral de CMV intraocular con la consiguiente disminución en la respuesta inmune.

En el caso particular de la RCMV es posible que la terapia anti-CMV previa a la reconstitución inmune por el HAART permita la menor exposición de partículas virales de CMV. En México, en ocasiones se retarda el inicio de la terapia HAART por razones administrativas, tiempo durante el cual se debe evaluar el fondo de ojo para saber si el paciente tiene RCMV, sobretodo en la población de riesgo que son aquellos con menos de 100 linfocitos T CD4+. En caso de que el paciente presente RCMV debe ser tratado con terapia anti-CMV y, una vez cicatrizada la retinitis, iniciar el uso de terapia HAART.

Se ha demostrado que los pacientes con terapia HAART recobran una buena calidad de vida, lo que les permite regresar a sus actividades laborales y recreativas, sin embargo, hay un grupo de pacientes que queda legalmente ciego debido a complicaciones inflamatorias oculares por lo que su impacto social y laboral es muy fuerte. De ahí el que se estén continuamente buscando estrategias para disminuir este problema inflamatorio ocular con la menor secuela posible.

A pesar del uso extendido de terapia HAART las evaluaciones oftalmológicas no suelen ser oportunas lo que lleva a un retraso en el diagnóstico y tratamiento de la RCMV.

Mi recomendación es que todos los pacientes con SIDA sean evaluados oftalmológicamente; si hay RCMV activa debe ser tratada de manera inmediata con los medicamentos anti-CMV que se tengan disponibles, especialmente valganciclovir. Una vez cicatrizada la RCMV se puede iniciar terapia HAART y mantener al paciente bajo vigilancia durante toda su vida.

CONCLUSIONES

Los pacientes que inician terapia HAART cuando la RCMV está en fase cicatrizal o inactiva tienen menor riesgo de desarrollar URI, y cuando se presenta es de menor gravedad.

REFERENCIAS

1. Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC y col. HIV Outpatient Study Investigators. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1998; 338:853-60.
2. Holbrook JT, Jabs DA, Weinberg DV y col. Visual loss in patients with cytomegalovirus retinitis and acquired

- immunodeficiency syndrome before widespread availability of highly active antiretroviral therapy. Arch Ophthalmol 2003; 121:99-107.
3. Holland G. New strategies for the management of AIDS-related CMV retinitis in the era of potent antiretroviral therapy. Ocul Immunol Inflamm 1999; 7:179-188.
4. Mush DC, Martin DF, Gordon JF y col. Treatment of AIDS related CMV retinitis with ganciclovir implant: a multicenter randomized controlled trial. N Engl J Med 1997; 337:83-90.
5. Jabs DA, Griffiths PD. Fomivirsen for the treatment of cytomegalovirus retinitis. Am J Ophthalmol 2002; 133:552-6.
6. Martin DF, Sierra-Madero J, Walmsley S, Wolitz RA y col. A controlled trial of valganciclovir as induction therapy for cytomegalovirus retinitis. N Engl J Med 2002; 346:1119-26.
7. Longterm-followup of patients with AIDS treated with parenteral cidofovir for cytomegalovirus retinitis: the HPMPD peripheral cytomegalovirus retinitis trial. The studies of ocular complications of AIDS Research group in collaboration with the AIDS clinical Trials Group. AIDS 2000; 14:1571-81.
8. Macdonald JC, Torriani FJ, Morse LS, Karavellas MP, Reed JB, Freeman WR. Lack of reactivation of cytomegalovirus (CMV) retinitis after stopping CMV maintenance therapy in AIDS patients with sustained elevations in CD4 T cells in response to highly active antiretroviral therapy. J Infect Dis 1998; 177:1182-7.
9. Tanguilig GG, Rutzen AR, Ortega-Larrocea G. Regression of cytomegalovirus retinitis associated with protease-inhibitor treatment in patients with AIDS. Am J Ophthalmol 1997; 124(2):199-205.
10. Whitcup SM, Fortín E, Lindblad AS, Griffiths P. Discontinuation of anticytomegalovirus therapy in patients with hiv infection and cytomegalovirus retinitis. JAMA 1999; 282:1633-7.
11. Karavellas MP, Lowder CY, Macdonald JC, Avila CP y col. Immune recovery vitritis associated with inactive CMV retinitis: a new syndrome. Arch Ophthalmol 1998;116:169-75.
12. Zegans ME, Walton RCh, Holland GN, O'Donnell JJ y col. Transient vitreous inflammatory reactions associated with combination antiretroviral therapy in patients with aids and cytomegalovirus retinitis. Am J Ophthalmol 1998; 125:292-300.
13. Ortega-Larrocea G, Morales CV, Sierra-Madero J, Carranza DS. Periocular steroids for Cystoid Macular edema treatment in cytomegalovirus retinitis in AIDS patients. Ocul Immunol Inflamm 1998; 6(s):S56.
14. Nusseblatt RB, Lane HC. Human immunodeficiency virus disease: changing patterns of intraocular inflammation. Am J Ophthalmol 1998; 125:374-382.
15. Karavellas MP, Plummer DJ, Macdonald JC, Torriani FJ y col. Incidence of immune recovery vitritis in cytomegalovirus retinitis in patients following institution of successful highly active antiretroviral therapy. J Infect Dis 1999; 179:697-700.
16. Nguyen QD, Kempen JH, Bolton SG y col. Immune recovery uveitis in patients with AIDS and cytomegalovirus retinitis after highly active antiretroviral therapy. Am J Ophthalmol 2000; 129:634-9.
17. Jabs DA, Mark LVN, Kempen JH, Redd PP y col. Characteristics of patients with cytomegalovirus retinitis in the era of highly active antiretroviral therapy. Am J Ophthalmol 2000; 133:48-61.
18. Macdonald JC, Karavellas MP, Torriani FJ, Morse LS y col. Highly active antiretroviral therapy -related immune recovery in AIDS patients with cytomegalovirus retinitis. Ophthalmology 2000; 107:877-883.
19. Robinson MR, Reed G, Csaky KG, Polis MA. Immune recovery uveitis in patients with cytomegalovirus retinitis taking highly active antiretroviral therapy. Am J Ophthalmol 2000; 130:49-56.
20. Karavellas MP, Azen SP, Macdonald JCh, Shufelt ChL y col. Immune recovery vitritis and uveitis in AIDS. Retina 2001; 21:1-9.
21. Shelburne SA 3rd, Hamill RJ. The immune reconstitution inflammatory syndrome. AIDS 2003; 5:67-79.
22. Mutimer HP, Akatsuka Y, Manley T, Chuang EL. Association between immune recovery uveitis and a diverse intraocular cytomegalovirus-specific cytotoxic T cell response. JID 2002; 186:701-5.
23. Lilleri D, Piccinini G, Baldanti F, Seminari E y col. Multiple relapses of human cytomegalovirus retinitis during HAART in an AIDS patient with reconstitution of CD4+ T cell count in the absence of HCMV-specific CD4+ T cell response. J Clin Virol 2003; 26:95-100.

Cita histórica:

En 1956 se describe la galactosemia como un trastorno genético (Kalckar HM, Anderson EP, Isselbacher KJ. *Galactosemia, a congenital defect in nucleotide transferase. Biochim Biophys Acta* 1956; 20:262).