

## Capítulo 23

### TRASTORNOS OCULARES ASOCIADOS A LA INFECCIÓN VIH

---

*Luis Fdo. López Cortés, Rafael Luque Márquez y M<sup>a</sup> Teresa Pastor Ramos*

#### INTRODUCCIÓN

En la época "pre-TARGA", se estimaba que más de la mitad de los pacientes con infección por el VIH podían desarrollar enfermedades oculares a lo largo de su evolución, si bien en la actualidad su incidencia es mucho menor. Las que afectan al polo anterior (patología de anejos, conjuntivitis, queratoconjuntivitis seca, infecciones corneales por herpes simple, bacterias u hongos, etc.), no suelen diferir en frecuencia, etiología, manifestaciones clínicas o tratamiento de las que se observan en la población general aunque estos pacientes pueden ser más susceptibles a microorganismos que excepcionalmente aparecen en sujetos inmunocompetentes (p.e.: microsporidiosis). En cambio, la afectación del polo posterior por entidades concretas es más frecuentes que en la población general e incluso casi específicas de fases avanzadas de la infección por el VIH (1). En este capítulo nos centraremos fundamentalmente en algunas de estas últimas. Asimismo, aunque no directamente relacionada con la infección por el VIH, trataremos la endoftalmitis candidiásica por su mayor frecuencia en algunos de estos pacientes (adictos a drogas por vía parenteral).

#### HERPES ZÓSTER OFTÁLMICO

Aparece hasta en el 5-15% de los pacientes con infección por el VIH; no sólo es más frecuente, sino que su curso suele ser más grave que en pacientes inmunocompetentes. Típicamente se presenta como una erupción vesiculopustulosa en la distribución de una o más de las ramas oftálmicas (frontal, nasociliar y lacrimal) del trigémino, ocasionalmente con afectación dérmica profunda y necrosis hemorrágica. La afectación ocular se observa en más del 50% de los casos de zóster oftálmico en forma de queratitis, escleritis, uveitis o retinitis pudiendo cursar de forma subclínica o con síntomas como dolor, fotofobia, eritema ocular y/o visión borrosa. El diagnóstico preciso requiere examen con lámpara de hendidura y oftalmoscopia indirecta. El tratamiento de elección es aciclovir iv a dosis de 10 mg/kg/día durante 7-10 días, dado que las concentraciones necesarias para inhibir al Virus varicela-zóster (VVZ) son difícilmente alcanzables con aciclovir oral. En casos menos graves, puede estar indicado tratamiento oral con valaciclovir 1 g/8 h o famciclovir 500 mg/8 h (2,3). El VVZ puede producir también afectación retiniana. Este aspecto se tratará en un apartado específico.

## QUERATOCONJUNTIVITIS POR *MICROSPORIDIUM*

Es infrecuente pero puede afectar a pacientes infectados por el VIH con grave inmunodepresión. Los síntomas incluyen irritación ocular, sensación de cuerpo extraño o visión borrosa secundarios a una queratitis punctata difusa epitelial en la que el examen con lámpara de hendidura demuestra opacidades superficiales puntiformes dispersas con o sin una discreta conjuntivitis. Su curso es crónico, sin respuesta a tratamientos convencionales y con negatividad de los cultivos para virus, bacterias u hongos. El diagnóstico se realiza mediante raspado de córnea y observación del parásito en el interior de las células epiteliales (tinción de Gram o de Giemsa). La identificación definitiva del microorganismo requiere examen mediante microscopía electrónica. El tratamiento con fumagilina tópica debe ser prolongado ya que son frecuentes las recidivas tras su supresión. También se puede utilizar itraconazol y albendazol oral (1).

## ENDOFTALMITIS CANDIDIÁSICA

Se asocia con el uso de limón contaminado como disolvente de la heroína "marrón" en adictos a drogas por vía parenteral. Puede presentarse de forma aislada o como parte de un síndrome caracterizado por endoftalmitis, costoadenitis y foliculitis de cuero cabelludo y barba. Habitualmente se manifiesta por dolor y enrojecimiento ocular, visión borrosa y disminución de agudeza visual. El fondo de ojo muestra exudados blanquecinos de bordes imprecisos, como "bolas de algodón", en coroides y retina con opacidad vítrea de vecindad. Si la lesión progresa, el exudado engloba la mayor parte del vítreo y la opacidad vítrea impide visualizar la retina. El diagnóstico se basa en la apariencia de las lesiones oculares. Los hemocultivos son habitualmente negativos. El cultivo de muestras extraoculares (cutánea o costoadenitis) permite alcanzar una mayor seguridad diagnóstica, aunque el diagnóstico de certeza se obtiene al identificar *Candida* spp en humor vítreo. Sin embargo, el cultivo resulta positivo sólo en el 50% de los casos. La detección de ADN de *C. albicans* por PCR en humor vítreo permite un diagnóstico etiológico rápido incluso en casos con cultivo negativo (4).

El tratamiento de la endoftalmitis por *C. albicans* no está bien definido en la literatura. Existen datos farmacocinéticos procedentes de modelos experimentales que nos orientan sobre dosis y vías de administración. En la actualidad se recomienda utilizar anfotericina B intravenosa a dosis de 1 mg/Kg/día combinada 5-fluorocitosina oral a dosis de 100-150 mg/kg/día, asociadas con anfotericina B intravítrea 5-10 µg cada 2-3 días, hasta la resolución o estabilización las lesiones oculares (habitualmente se requieren de 6 a 12 semanas). Fluconazol a dosis de 200 mg/12h se ha utilizado como tratamiento alternativo, especialmente en casos con escasa afectación vítrea, o como terapia de continuación. Voriconazol alcanza elevadas concentraciones en tejido ocular y podría usarse incluso para especies de *Candida* con sensibilidad disminuida a fluconazol. De momento sólo se ha empleado en casos aislados. La vitrectomía precoz está indicada en pacientes con afectación vítrea severa, progresión de las lesiones oculares a pesar del tratamiento, o diagnóstico incierto. El retraso en el diagnóstico y en el inicio del tratamiento influye de forma crítica en el pronóstico visual (5-8).

## RETINITIS POR CITOMEGALOVIRUS (RCMV)

Antes de la introducción de los inhibidores de proteasa en el tratamiento de la infección por el VIH, se objetivaba RCMV hasta en el 15-30% de los pacientes coinfectados por ambos virus en situación de inmunodepresión grave (linfocitos CD4+ <50-100 cel/ $\mu$ L). La incidencia actual es muchísimo menor y su pronóstico ha cambiado radicalmente en aquellos pacientes que consiguen una recuperación inmunológica con tratamiento antirretroviral (TAR). Su curso es progresivo a menos que se inicie un tratamiento específico aunque existen algunos casos descritos de inactivación sólo con TAR. En caso de afectación periférica, suele cursar sin síntomas. Cuando la afectación es más central, los pacientes aquejan fopsias, escotomas, defectos del campo visual y disminución de la agudeza visual. El diagnóstico se realiza mediante la observación de exudados y necrosis retiniana junto con focos hemorrágicos con o sin estrechamientos vasculares, preferiblemente mediante oftalmoscopia indirecta ya que permite ver las zonas periféricas de la retina. La presencia de uveitis e inflamación vítrea habitualmente es mínima. Hay que realizar el diagnóstico diferencial con la **microangiopatía retiniana asociada al VIH**, consistente en pequeños focos de exudados algodonosos, hemorragias retinianas y microaneurismas que cursa de manera asintomática y no precisa tratamiento. En casos de duda diagnóstica se ha recurrido a la detección de DNA-CMV en muestras de vítreo y humor acuoso mediante la reacción en cadena de la polimerasa con alta sensibilidad y especificidad. También se han utilizado distintos marcadores de replicación viral (PCR cualitativa y cuantitativa, antigenemia, hemocultivos) como predictores de la aparición de retinitis, con distintos grados de sensibilidad y especificidad (habitualmente < 65-80%), para indicar profilaxis primaria o tratamiento anticipado. En estos casos un TAR efectivo negativiza dichos marcadores y suele evitar la aparición de retinitis (1,9).

Actualmente disponemos de varios fármacos y vías de administración para el tratamiento de la RCMV (tabla I). Para el control a medio o largo plazo es fundamental conseguir la mejoría inmunológica. Con la excepción del implante intraocular de ganciclovir, las pautas terapéuticas consisten en una primera fase de inducción (eficacia: 85-95%) en la que la dosificación del fármaco es más frecuente y una segunda fase o mantenimiento en la que la dosificación es más espaciada. En casos de reactivación suele realizarse un nuevo ciclo de inducción con el mismo fármaco, o con otro con el que no existan resistencias cruzadas (posibilidad de resistencia si el tratamiento previo fue muy prolongado o hubo falta de respuesta a la reinducción). Estas pautas de tratamiento están basadas más en un equilibrio entre eficacia, tolerancia y comodidad para el paciente que en estudios farmacocinéticos adecuados y en el conocimiento de las concentraciones de fármaco que se alcanzan en la retina. Es posible que una de las causas de la progresión de la RCMV durante la fase de mantenimiento sea la existencia de concentraciones subterapéuticas en retina durante gran parte del intervalo entre dosificaciones; de hecho, a dosis mayores, la progresión es más tardía. Es importante no pasar a la fase de mantenimiento hasta no haber obtenido una inactivación completa de la RCMV, so pena de una progresión en pocas semanas (10,11). Este aspecto no está especificado en la literatura y en los ensayos clínicos con distintos fármacos se

ha pasado a la fase de mantenimiento tras 2 ó 3 semanas de tratamiento de inducción, independientemente del estado de la RCMV. Es posible que ello haya influido notablemente en sus resultados.

Es difícil recomendar un fármaco o vía de administración concreta ya que no se han realizado estudios comparativos, debiendo adaptarse a la situación concreta de cada paciente. Cada pauta de tratamiento tiene ventajas e inconvenientes. El tratamiento local con implantes intravítreos de ganciclovir tiene la ventaja de que el paciente puede realizar un tratamiento ambulatorio, sin la toxicidad producida por los fármacos o por el catéter venoso. En cambio sus desventajas son la necesidad de reintervención quirúrgica cuando se agota el implante intraocular, el riesgo de desprendimiento de retina tras cirugía y la mayor frecuencia de retinitis contralateral. El tratamiento intravenoso con ganciclovir ó foscarnet tiene la desventajas de necesitar un acceso venoso central permanente, la administración diaria del fármaco y la toxicidad producida tanto por éstos como por el acceso venoso. En caso de usar cidofovir i.v. aunque el intervalo entre dosis es más largo, la nefrotoxicidad es más frecuente. El cidofovir intravítreo puede provocar graves complicaciones locales como uveitis e hipotonía ocular y ceguera.

En casos afectación de mácula, nervio óptico o zonas adyacentes hay que plantearse tratamiento más agresivo, asociando ganciclovir con foscarnet iv ó combinar tratamiento intravenoso con dosis altas de ganciclovir intravítreo, dado el alto riesgo de ceguera (11-15).

Valganciclovir, un profármaco de ganciclovir con alta biodisponibilidad oral, alcanza concentraciones similares a ganciclovir iv y ha demostrado una eficacia similar a ganciclovir iv como tratamiento de inducción y mantenimiento de la RCMV (16).

El tratamiento de mantenimiento puede suspenderse con seguridad en aquellos pacientes que consiguen un aumento sostenido del recuento de linfocitos CD4+ (>100-150 cel/ $\mu$ L durante más de 6 meses). Es necesaria una vigilancia oftalmológica regular para la detección precoz de recaídas, sobre todo si los linfocitos CD4+ vuelven a caer por debajo de 100-150 cel/ $\mu$ L. En pacientes con RCMV inactiva y mejoría inmunológica con TAR es posible la aparición de vitreitis, papilitis y alteraciones maculares que pueden reducir considerablemente la visión, de etiología probablemente inmunológica, y en cuyo tratamiento hay que contemplar el uso de esteroides tópicos y/o sistémicos (9,17).

## RETINITIS POR VVZ Y HERPES SIMPLE

Tras la RCMV, es la segunda causa más frecuente de retinitis necrotizante en estos pacientes, pudiendo acompañarse también de hemorragias retinianas y estrechamientos vasculares. Al contrario que la RCMV, suele ser multifocal, con afectación de capas profundas de la retina y de rápida progresión, con frecuencia es bilateral o con bilateralización en pocos días. El tratamiento debe ser agresivo (p.e.: dosis altas de ganciclovir intravítreo y foscarnet iv.) e inmediato para evitar en lo posible el alto riesgo de ceguera (18).

Tabla I. Opciones terapéuticas en retinitis por CMV

Fármaco	Vía administración	Pauta	Dosificación
Ganciclovir	implante intraocular	inducción	5 mg/kg/12 h
	i.v.	mantenimiento	5 mg/kg/24 h, 5-7 días/semana
	intravítreo	inducción	200-400-2000µg, 2 veces/semana
		mantenimiento	200-400-2000µg/semana
	oral	mantenimiento	1.5-3 g/día
Foscarnet	i.v.	inducción	120 mg/kg/12 h
		mantenimiento	90-120 mg/kg/24 h, 5-7 días/semana
	intravítreo	inducción	2.400µg, 2 veces/semana
		mantenimiento	2.400µg/semana
Valganciclovir	oral	inducción	900 mg/12h
		mantenimiento	900mg/día
Cidofovir	i.v.	inducción	5mg/kg/semana, 2 semanas
		mantenimiento	5mg/kg/semana
Fomivirsen	intravítreo	inducción	165-330µg/semana, 3 semanas
		mantenimiento	165-330µg/2-4 semanas

## Bibliografía

1. Cunningham ET Jr, Margolis TP. Ocular manifestations of HIV infection. N Engl J Med 1998;339:236-244.
2. Withley RJ. Varicella-zoster virus. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and Practice of Infectious Diseases. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. p. 1580-1585.
3. Arribas JR, Arrizabalaga J, Mallolas J, López-Cortés LF. Avances en el diagnóstico y tratamiento de las infecciones causadas por herpesvirus y virus JC. Enf Inf Microbiol Clín 1998;16 (supl 1):11-19.
4. Moyer DV, Edwards JE. *Candida* Endophthalmitis and Central Nervous System Infection. In: Bodey GP ed. Candidiasis: pathogenesis, diagnosis and treatment, 2nd ed. New York: Raven Press, 1993. 331-355.
5. Smiddy WE. Treatment outcomes of endogenous fungal endophthalmitis. Curr Opin Ophthalmol 1998;9:66-70.

6. Hidalgo JA, Alangaden G, Elliott D, et al. Fungal endophthalmitis diagnosis by detection of *Candida albicans* DNA in intraocular fluid by use of a species-specific polymerase chain reaction assay. *J Infect Dis* 2000; 181: 1198-201.
7. Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD, et al. Practice guidelines for the treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 662-78.
8. Ghannoum MA, Kuhn DM. Voriconazole – better chance for patients with invasive mycosis. *Eur J Med Res* 2002; 7: 242-56.
9. Kaplan JE, Masur H, Holmes KK. Guidelines for Preventing Opportunistic Infections Among HIV-Infected Persons – 2002. Recommendations of the U.S. Public Health Service and the Infectious Diseases Society of America. *MMWR* 2002; 51: 1-52.
10. López-Cortés LF, Pachón J. Situación actual del tratamiento de la retinitis por citomegalovirus en pacientes con SIDA. *Enf Inf Microbiol Clín* 1996;14:137-141.
11. López-Cortés LF, Pastor-Ramos T, Cordero E, Caballero-Granado FJ, Viciano P, Pachón J. Influence of the response to induction therapy on the rate of progression of cytomegalovirus retinitis in AIDS patients on intravitreal maintenance therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001;20:385-388
12. Drew WL, Ives D, Lalezari JP, et al. Oral ganciclovir as maintenance treatment for cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. *N Engl J Med* 1995;333:615-620.
13. The Oral Ganciclovir European and Australian Cooperative Study Group. Intravenous versus oral ganciclovir: European/Australian comparative study of efficacy and safety in the prevention of cytomegalovirus recurrence in patients with AIDS. *AIDS* 1995;9:471-477.
14. Martin DF, Parks DJ, Mellow SD, et al. Treatment of cytomegalovirus retinitis with an intraocular sustained-release ganciclovir implant. A randomized controlled clinical trial. *Arch Ophthalmol* 1994;112:1531-1539.
15. Young S, Morlet N, Besen G, et al. High-dose (2000- $\mu$ g) intravitreal ganciclovir in the treatment of cytomegalovirus retinitis. *Ophthalmology* 1998;105:1404-1410.
16. Martin DF, Sierra-Madero J, Walmsley S, et al. A controlled trial of valganciclovir as induction therapy for cytomegalovirus retinitis. *N Engl J Med* 2002; 346: 1119-26.
17. Tural C, Romeu J, Sirera G, et al. Long lasting remission of cytomegalovirus retinitis without maintenance therapy in human immunodeficiency virus-infected patients. *J Infect Dis* 1998;177:1080-1083.
18. Ormerod LD, Larkin JA, Margo CA, et al. Rapidly progressive herpetic retinal necrosis: a blinding disease characteristic of advanced AIDS. *Clin Infect Dis* 1998;26:34-45.