

Infecciones en el SIDA

JL. Olea

Hospital Son Dureta. Palma de Mallorca

Correspondencia:

JL. Olea Vallejo

E-mail: oleajl@eresmas.net

Se denomina SIDA al estadio final de la infección por el Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), se caracteriza por una disminución de la inmunidad secundaria a la afectación de los linfocitos, principalmente CD₄, produciéndose infecciones oportunistas secundarias.

Desde 1991 y hasta Junio de 2005 se han diagnosticado unos 70.000 casos en España, por suerte la tendencia a aumentar progresivamente sufrió una clara inflexión a partir de 1995-96 por la introducción de la denominada terapia HAART, consistente en la asociación de diferentes fármacos antiVIH, que restauran, al menos de una forma parcial, la inmunidad natural.

La afectación ocular es relativamente frecuente, hasta un 50% de pacientes con severa inmunodepresión pueden tener participación ocular, las más graves y frecuentes son las infecciones del segmento posterior que se van a revisar en este capítulo.

Retinitis por citomegalovirus

La enfermedad por Citomegalovirus (CMV) es una infección oportunista muy frecuente en el SIDA¹⁻³. En las autopsias, hasta un 80% de estos pacientes tienen evidencias de esta infección oportunista⁴. La retinitis es la manifestación clínica más frecuente de la enfermedad por CMV⁵ y la incidencia aumenta cuando los CD4 caen por debajo de los 50-100 cel./mm³^{6,7}.

Desde 1996, año en que se introdujo la terapia HAART, se ha modificado el curso y manejo de la infección por CMV con respecto a la etapa previa^{8,9}.

El número de casos de SIDA ha disminuido y además la incidencia de retinitis ha pasado del 13,8%¹⁰ al 1-7%¹¹ por lo que cada vez vemos menos nuevos casos, volviendo a convertirse en una patología poco frecuente.

Etiología

El CMV es un virus del grupo herpes, con el que la mayoría de la población adulta ha contactado (40-90%), no sabemos bien donde se acantona, pero requiere una profunda inmunodepresión para infectar el organismo.

Hay muchos aspectos mal explicados de esta infección, por ejemplo la viremia no implica enfermedad, o la incidencia de retinitis es la más frecuente en SIDA (75% de las formas clínicas de infección CMV), por encima de las formas digestivas, o pulmonares, mientras que en los inmunodeprimidos tras trasplantes de órganos sólidos este patrón se invierte, siendo excepcional la retinitis, sólo un 1-5% de las infecciones por CMV.

Diagnóstico

El diagnóstico es oftalmoscópico, se tiene que sospechar en pacientes con una profunda inmunodepresión (CD₄ < 50 cel./mm³) que presentan miodesopsias o disminución de visión, aunque muchos son asintomáticos. En el fondo de ojo se descubre la típica imagen de infiltrado blanquecino y hemorrágico de la retina superficial (aspecto de pizza, revuelto de queso y tomate), con o sin vasculitis, generalmente sin vitritis o uveítis anterior (Figura 1), entorno a las arcadas. Las formas periféricas son las más frecuentes, y en algunos casos pueden presentarse con menos hemorragia y un aspecto más profundo y amarillento (patrón granular blanquecino sin hemorragias) (Figuras 2 y 3). Son más raras la presentación en polo posterior (Figura 4), nervio óptico (zona 1) o incluso parénquima retiniano sin relación con arcadas.

La serología no tiene ningún valor, en estos pacientes con profunda inmunosupresión, y la antigenemia CMV y la PCR CMV en sangre periférica, no guarda relación estricta con la retinitis. Sin embargo, la PCR del humor acuoso, es muy útil, con una positividad superior al 90%, nos ayuda a confirmar el diagnóstico¹².

Screening. ¿En que pacientes asintomáticos indicamos el estudio de fondo de ojo?. En nuestra serie, solo un 9,5% de los pacientes con CD₄ < 50 cel./mm³ presentaban necrosis retiniana¹³. Si tenemos en cuenta los parámetros generales infecciosos, la Antigenemia CMV +, implicaba la coexistencia de retinitis en un 23,8%, mientras que el cultivo + la incidencia de RCMV era un 42,8%. Con mucho la coexistencia de miodesopsias y CD₄ < 50 cel./mm³ con 75% de RCMV es el indicador superior^{14,15}.

Tratamiento

Valganciclovir (Valcyte®)

El fármaco fundamental es el Ganciclovir, que es un análogo nucleósido, inhibidor de DNA polimerasa, hoy se utiliza el Valganciclovir que es una prodroga [L-Valyl ester] que se hidroliza rápidamente en la pared intestinal e hígado, convirtiéndose en un análogo sintético de purina, la nucleosido 2-deoxiguanosina; necesita tres fosforilaciones, que se realizan en la célula infectada, la primera esta producida por una proteín-kinasa vírica, codificada por el gen UL97, y cuya mutación es la principal causa de la resistencia al Ganciclovir, las otras dos fosforilaciones son llevadas a cabo por sendas proteín-kinasas producidas por la propia célula infectada. El Ganciclovir trifosfato compite con la dGTP como sustrato para la formación de la estructura vírica por la DNA polimerasa viral (codificada por el gen UL54)¹⁵.

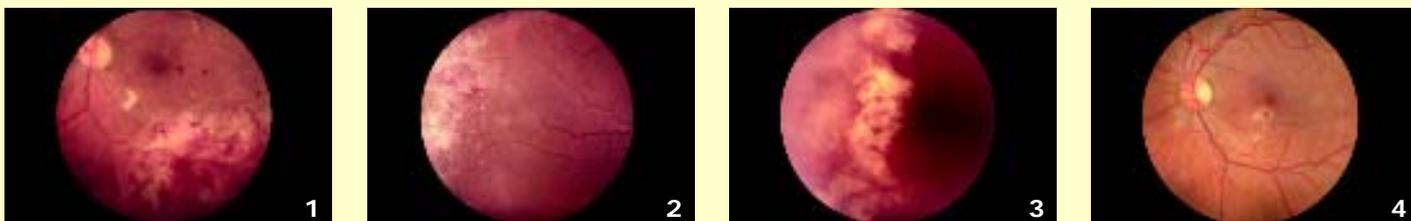


Figura 1. Retinitis CMV en arcada temporal inferior. Puede verse el componente exudativo, y el hemorrágico, predominante en este caso

Figura 2. Retinitis CMV periférica típica

Figura 3. Retinitis CMV periférica tipo granula

Figura 4. Retinitis CMV, pequeña lesión central

El Valganciclovir fue aprobado por la FDA en el año 2001, para su uso en RMCV en SIDA en pautas de inducción y mantenimiento¹⁶.

La pauta de inducción es de 900 mgrs./12 h. durante 3 semanas¹⁷, y luego pasar a 900 mgrs./24 horas¹⁸ como mantenimiento. La pauta de mantenimiento para infección por CMV es hasta que la terapia HAART logra un aumento de 100 CD₄/mm³ durante 6 meses. No obstante si con la terapia HAART, no se logra la reconstitución inmunológica, el tiempo medio de recidiva es de 160 días¹⁷, y necesitaría de nuevas pautas de inducción. La terapia de mantenimiento se reintroduce cuando los CD₄ bajan por debajo de 100 cel./mm³, ya sea por intolerancias, resistencias o abandono de la terapia antiVIH.

En los casos en que la retinitis CMV se encuentra en Zona 1, algunos autores⁹ han recomendado su asociación con tratamientos locales que logran una mayor dosis y durante más tiempo para evitar el riesgo de pérdida de visión por progresión de la enfermedad hasta que se inactiva por el tratamiento general.

Los efectos adversos más frecuentes son: los gastrointestinales (diarrea 13%, náuseas 8%, vómitos 4%) y hematológicos (neutropenia 16%, y anemia 11%); sólo el 1,9-3,3% tiene que suspender el tratamiento. Interacciona con la Zidovudina (mismos efectos adversos hematológicos) y el probenecid, pero con ningún otro de los fármacos empleados hasta ahora en la terapia HAART.

La compliance del tratamiento es buena y los niveles en sangre son equivalentes al uso endovenoso, por lo que, junto con la reconstitución inmunológica que se obtiene con la terapia HAART, han disminuido las resistencias al ganciclovir. No obstante, la incidencia de cepas resistentes por mutación en el gen UL97, va aumentando con el tiempo, siendo de 2,2% a los 3 meses, 6,5% a los 6, 9,3% a los 9, 12,8 a los 12 y 15,3 a los 18 meses. La resistencia más frecuente es la ligada a la mutación del gen UL97, estas cepas son susceptibles al Cidofovir y al Foscarnet, que no precisan de la primera fosforilización. Suelen ser las resistencias precoces y son dosis dependientes; las resistencias tardías y a altas dosis, son menos frecuentes y suelen ser combinadas o una mutación en el gen UL54 que codifica la DNA polimerasa viral^{15,19}.

Ganciclovir endovenoso (Cymevene®)

Fue el primero en ser utilizado, ha sido el patrón de referencia y todos los estudios se comparan con él²⁰. La pauta de inducción es de 5 mg/Kg/12h. 2-3 semanas y la de mantenimiento es 5 mg./Kg./24 h. 5-7 días a la semana. A los efectos secundarios propios del Ganciclovir, hay que sumar la existencia de una vía central permanente, y la calidad de vida que implica la necesidad de una infusión endovenosa mientras dure el tratamiento.

Ganciclovir oral (Cymevene oral®)

A pesar de su baja biodisponibilidad, sólo un 6-7%, fue utilizado como terapia de mantenimiento²¹ o preventivo^{22,23}, a dosis de 1000 mgrs. 3 veces al día. La experiencia clínica no fue buena, y a pesar de lo publicado, las dosis alcanzadas eran bajas e inferiores a la vía endovenosa, siendo menos eficaz y fomentando las resistencias. Casi el 20% de los pacientes abandonaban el tratamiento. Por fortuna, el Valganciclovir tiene una biodisponibilidad 10 veces mayor y ha desplazado completamente al Ganciclovir oral.

Dispositivo intraocular de liberación (Vitrasert®)

Consiste en un implante con 4,5 mgrs de Ganciclovir que libera 1,4 µgr/h. y dura unos 8 meses. Un 10% tienen complicaciones locales (Desprendimiento de retina, hemorragia vítrea o endoftalmitis), es el tratamiento capaz de mantener durante más tiempo libre de recidiva, por lo que se ha indicado en formas centrales, siempre asociado a Valganciclovir⁹, ya que se vio que de forma aislada se producían un 65% de bilateralizaciones y hasta un 30% de manifestaciones extraoculares²⁴.

Ganciclovir intravítreo

Al igual que el Vitrasert®, su uso en exclusiva produce una bilateralización del 44,4% y una extensión extraocular del 32%. Aunque no requiere intervención quirúrgica, no todos los pacientes toleran esta vía de forma prolongada. Por ello ahora se utiliza asociada al Valganciclovir durante la pauta de inducción en las formas centrales. Se usan 400µg en 0,1 ml. semanales con antibioterapia local permanente. La dosis de mantenimiento, si precisan, es de 200µg semanales. Curiosamente la tasa de desprendimiento de retina fue sólo del 5%, inferior a las series generales²⁵.

Cidofovir (Vistide®)

Es un análogo nucleótido monofosfato que inhibe la DNA polimerasa viral, a diferencia del ganciclovir sólo depende de las enzimas intracelulares para activarse (doble fosforilización). Inhibe competitivamente la incorporación de la deoxicitosina-5-trifosfato por la DNA polimerasa en el DNA viral. Es sinérgico con el ganciclovir y el foscarnet, al no precisar la fosforilación viral, las resistencias al ganciclovir producidas por la mutación en el gen UL97, las más frecuentes e inmediatas, no le afectan, sin embargo no es útil en las tardías, en las que suelen producirse, además, mutaciones en la DNA polimerasa vírica, dependiente del gen UL54²⁶. La ventaja de este fármaco es la gran capacidad de acumularse intracelularmente, por lo que puede ser usado de forma intermitente, la dosis de inducción es de 5 mg./Kg una vez a la semana, durante dos semanas, y la

de mantenimiento de 5 mg./Kg cada 2 semanas^{27,28}, la tasa media de progresión fue de 120 días. Es tan nefrotóxico, que debe suministrarse con probenecid e hiperhidratación, aún así en el 24% de los pacientes debe suspender el tratamiento por esta causa. Existen además efectos secundarios locales como la uveítis o la hipotonía ocular (2%). Sólo se utiliza en algunos casos de resistencia iniciales e imposibilidad de usar foscarnet o de llevar una vía central permanente. Es una causa de uveítis, no infecciosa, en el SIDA, que siempre hay que tener en cuenta.

Cidofovir intravítreo

La dosis es de 20µg. en 0,1 ml. y la duración media es de 55-60 días²⁹. Independientemente de los inconvenientes de la vía intraocular, ya comentados con el ganciclovir intravítreo, y a pesar de la utilización conjunta del probenecid, produce un 20% de uveítis anteriores no granulomatosas ligeras o moderadas, a las 2-4 semanas de la administración y que precisan tratamiento inespecífico tópico, en un 20% de ellas se produce hipotonía ocular, incluso con desprendimiento de coroides. Sin embargo la tasa de desprendimiento de retina es sólo del 8%.

Foscarnet (Foscavir®)

Es un análogo pirofosfato que inhibe la DNA polimerasa viral y tiene cierta actividad antiretroviral. La pauta de inducción es de 60 mg./Kg./8h.

durante 2-3 semanas, y la de mantenimiento es de 90 mg./Kg./ 24h. durante 5 días a la semana. Es nefrotóxico y se administra con 1 litro de infusión. Es igual de eficaz que el Ganciclovir pero es más caro y mayor toxicidad, aunque en algunos estudios, en la era preHAART, mostró una mayor supervivencia cuando se comparaba con ganciclovir^{30,31}. Se usa en intolerancias y/o resistencias al Valganciclovir.

Foscarnet intravítreo

La pauta de inducción es de 2.400 mg. en 0,1 ml (directamente del preparado comercial) 2 inyecciones semanales y la de mantenimiento 1.200 mg. (0,05 ml) 2 inyecciones semanales^{32,33}, el foscarnet a diferencia del ganciclovir hay que usarlo 2 veces a la semana intravítreo. Se puede usar en resistencias y complicaciones con la vía de infusión permanente.

Formivirsen (Vitravene®)

Es un fármaco intravítreo, aprobado por la FDA en 1998, es un oligonucleótido antisense, muy específico anti CMV, es un oligonucleótido complementario de una cadena simple de RNAm que codifica una proteína esencial, es decir no actúa sobre la DNA polimerasa viral, lo que le haría útil en resistencias tardías. La pauta de inducción es de 160 µg. intravítreos semanales durante 3 semanas, aunque la pauta aprobada por la FDA es de 330 µg. bisemanales y la de mantenimiento es la misma dosis cada 2

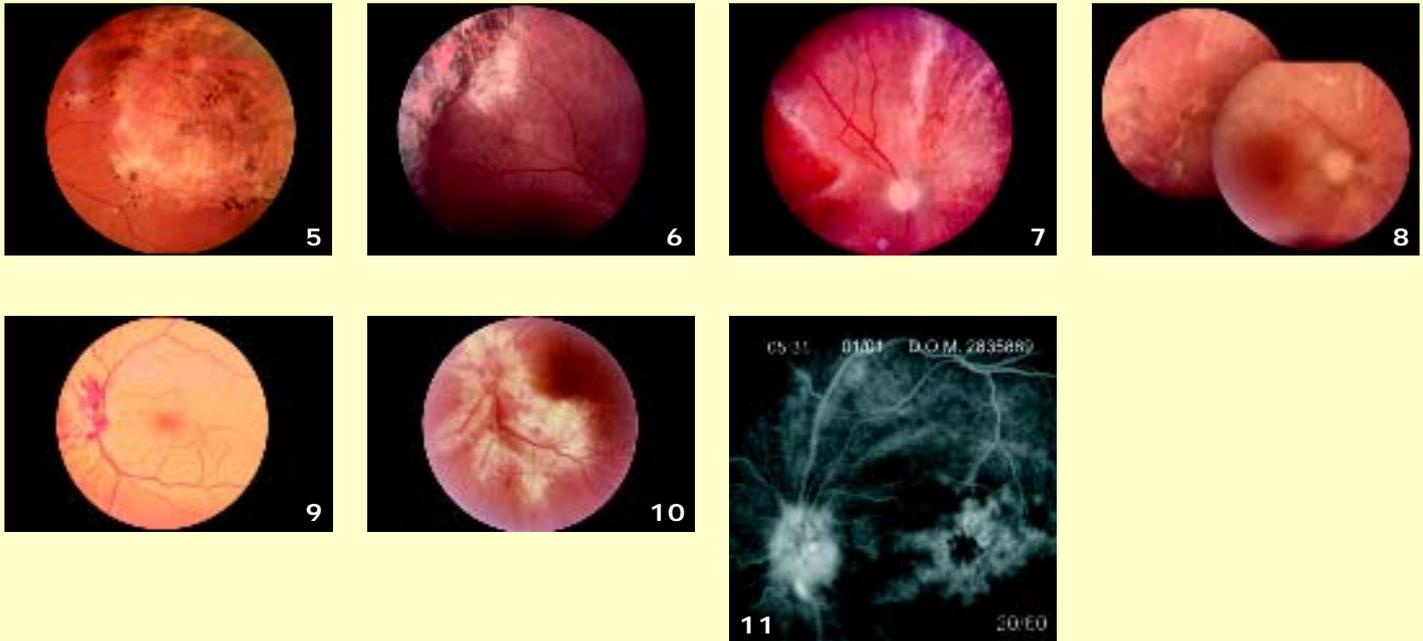


Figura 5. Retinitis CMV cicatricial, en paciente tratado con Ganciclovir

Figura 6. Recidiva breakthrough. Coexisten lesión cicatricial y un foco típico activo

Figura 7. Recidiva smolldering. Puede verse el borde edematoso a lo largo de toda el área cicatricial previa

Figura 8. Desprendimiento de retina con grandes áreas de necrosis, tras respuesta al tratamiento

Figura 9. Afectación del nervio óptico tipo 1. La agudeza visual era de 0,7

Figura 10. Afectación del nervio óptico tipo 2. La agudeza visual era de movimiento de manos con afectación del reflejo pupilar. La Retinitis CMV se extiende desde la arcada inferior

Figura 11. Angiofluoresceingrafía en un paciente con uveítis por inmunorecuperación con edema macular quístico y tinción papilar

semanas, la aprobada por la FDA son dosis mensuales. Tiene todos las ventajas e inconvenientes de la vía local, ya explicadas con otros fármacos, pero además tiene la uveítis, que aparece en un número importante de casos (10-28%) relacionadas directamente con la dosis, además se han descrito epitelopatía pigmentaria retiniana, edema macular y una tasa más alta de desprendimiento de retina, también relacionada con la dosis³⁴.

Independientemente del fármaco utilizado generalmente se produce una cicatrización completa tras la inducción adquiriendo un aspecto cicatricial hiperpigmentado (Figura 5), que pueden coexistir con lesiones activas en los bordes si hay una respuesta parcial, que podemos encontrar en algunas lesiones activas con reinducciones.

Durante la pauta de mantenimiento, en las que las revisiones deben ser mensuales, mientras el paciente no alcanza la inmunorecuperación, las lesiones pueden recidivar, pueden verse en los bordes o en nuevas áreas. La reactivación puede ser total, con el mismo aspecto que las lesiones de "novo" (la denominada *breakthrough*) (Figura 6), o la recidiva *smalldering*, que se caracteriza por un aspecto edematoso (Figura 7), más o menos sutil, y progresivo, que puede pasar desapercibido por eso son útiles los controles fotográficos, se considera progresión cuando el área afecta avanza 750 μ . En ambos casos se precisan nuevas dosis de inducción. Cuando se alcanza y mantiene la recuperación inmunológica las revisiones deben ser trimestrales y si se produce un fracaso terapéutico con inmunodepresión se debe pasar al régimen mensual al instituir la pauta de mantenimiento cuando se bajan de las 75-100 CD₄/mm³.

Complicaciones

Desprendimiento de retina

Pueden producirse en 3 situaciones diferentes, la primera y más frecuente es la aparición cuando cicatriza la retinitis tras la pauta de inducción, se caracteriza por presentar grandes áreas de necrosis retiniana, a veces posteriores y sin desprendimiento de vítreo (Figura 8). Son difíciles de reparar y la incidencia de VRP es elevada. En segundo lugar, puede verse con lesiones activas, es más raro que el anterior, pero de características similares, por último hemos visto desprendimientos de retina por roturas en áreas sanas, son excepcionales, y probablemente se deban a la afectación vítrea. Esta complicación ha disminuido con el uso de la terapia HAART^{35,36}, curiosamente el uso de la terapia local, no aumenta su incidencia, incluso la vía intravítrea la disminuye. La profilaxis con fotocoagulación láser o su mayor incidencia en miopes es un tema en discusión. El uso de Vitrectomía y aceite de silicona es casi obligado.

Afectación del nervio óptico

Puede afectarse de dos formas diferentes: Tipo I, en el que se produce un cuadro muy espectacular de retinitis peripapilar, con poca afectación de la visión, al menos en los primeros estadios (Figura 9). Tipo II, se produce la infección verdadera del nervio óptico, habitualmente llega por extensión desde un área retiniana próxima que le infiltra, produce un déficit funcional severo y luego la atrofia consecutiva³⁷ (Figura 10).

Uveítis por inmuno-recuperación

Es un síndrome descrito en 1998, y que consiste en la aparición de una uveítis anterior o intermedia larvada, subaguda ó crónica en pacientes respondedores a terapia HAART en ojos con retinitis por citomegalovirus inactiva. Es frecuente, hasta un 30-60% de retinitis inactiva pueden pacerla. La enfermedad por inmunorecuperación, se produce en otras infecciones como tuberculosis, MAI, herpes virus, hepatitis B y C o virus

JC y siempre consiste en cuadros inflamatorios severos, unas veces relacionados con la existencia de gérmenes patógenos y otras sólo con la presencia de antígenos residuales, que probablemente es lo que ocurre con la uveítis. También se han descrito enfermedades autoinmunes, sarcoidosis-like o simulando otros cuadros generales o locales autoinmunes. Probablemente esta relacionado con respuesta de hipersensibilidad tardía, y con la recuperación de la respuesta por CD₈.

La uveítis suele responder a corticoterapia y muchas veces no precisa tratamiento continuado, la aparición de catarata subcapsular posterior o edema macular quístico puede ser el primer síntoma (Figura 11) y son las complicaciones más frecuentes³⁸.

Síndrome de necrosis retiniana aguda

Dentro de las infecciones herpéticas de la retina, hay dos cuadros clínicos bien diferenciados: el síndrome de necrosis retiniana aguda (SNRA) y el síndrome de necrosis retiniana externa progresiva (SNREP).

El SNRA, es raro en la infección VIH (0,5-1%). Se produce en pacientes con una severa inmunodepresión y se caracteriza por la aparición de una retinitis periférica de capas externas, que dibuja los vasos en su interior, con vasculitis asociada, y con una intensa vitritis y uveítis anterior en inmunocompetentes, pero que es menos manifiestas en estos pacientes inmunodeprimidos (Figuras 12a y 12b). Suele estas producida por el virus herpes zoster, aunque también se han descrito por virus herpes simple, y Citomegalovirus. La complicación más frecuente es el desprendimiento de retina (hasta un 75%), la vasculitis del nervio óptico o la neuritis óptica son otras complicaciones devastadoras y que le da tan mal pronóstico a esta enfermedad. Se suele bilateralizar, si no debuta como bilateral y el tratamiento general con Valganciclovir, o tratamientos combinados de cidofovir, aciclovir o foscarnet, o la combinación con inyecciones intravítreas de ganciclovir esta mejorando su pronóstico en algunos casos.

Síndrome de necrosis retiniana externa progresiva

También es una infección rara y se describió solo en SIDA, se caracteriza por la aparición de una retinitis externa que afecta al segmento posterior o media periferia, sin apenas vitritis o uveítis anterior (Figura 13); al igual que el SNRA, se suele bilateralizar y tiene las mismas complicaciones. Esta producida por el virus varicela zoster por lo que el tratamiento es similar al descrito para el SNRA.

Aunque la tendencia es ha denominar la retinitis por el virus responsable, ambos cuadros clínicos son muy característicos y diferentes entre sí, en los estadios iniciales³⁹⁻⁴³.

Retinocoroiditis toxoplásmica

Tratado en otro apartado de esta obra, sólo resaltaremos las características en el SIDA. En nuestra serie la infección por toxoplasmosis en pacientes con SIDA era del 15%, la retinitis es una localización rara (1%), probablemente debido a que la infección cerebral suele ser inicial y precisa de tratamiento de mantenimiento hasta la recuperación de la inmunidad, esto hace que la toxoplasmosis en otras localizaciones sea menos frecuente.

En el SIDA la infección por toxoplasmosis es una infección oportunista, con todas sus características, un 20% son múltiples áreas, grandes y bilaterales (Figura 14). Más del 50% de los pacientes tienen lesiones en

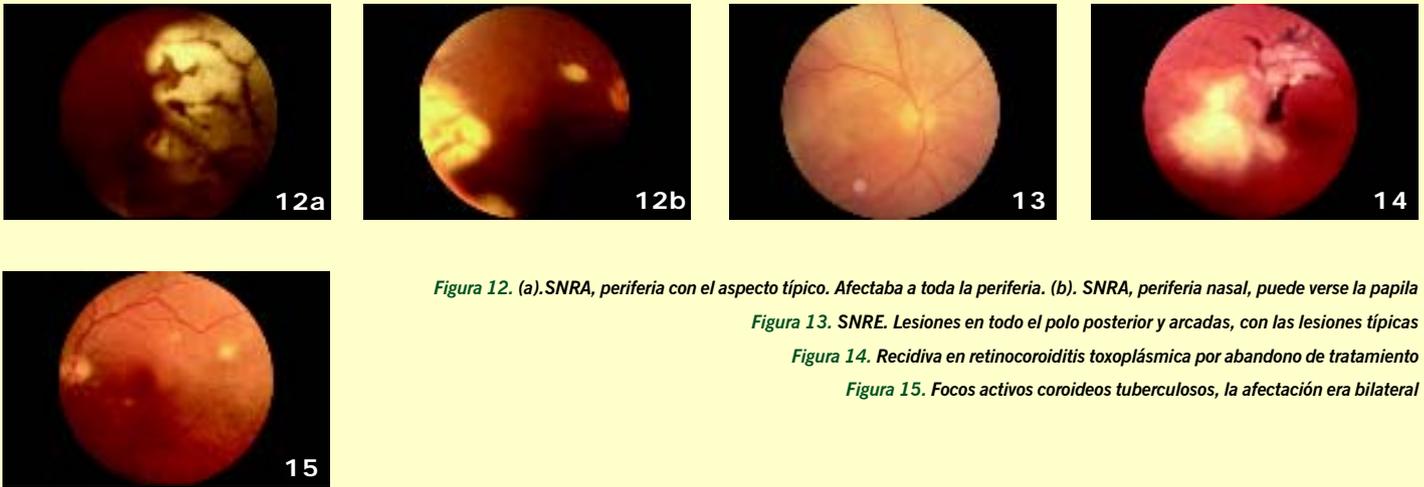


Figura 12. (a).SNRA, periferia con el aspecto típico. Afectaba a toda la periferia. **(b).** SNRA, periferia nasal, puede verse la papila

Figura 13. SNRE. Lesiones en todo el polo posterior y arcadas, con las lesiones típicas

Figura 14. Recidiva en retinoroiditis toxoplásmica por abandono de tratamiento

Figura 15. Focos activos coroidales tuberculosos, la afectación era bilateral

SNC, generalmente asintomáticas y/o inactivas. Suele producirse mayor uveítis y vitritis que en otras infecciones retinocoroideas oportunistas. En la era postHAART, se han descrito con características similares a los inmunocompetentes, incluso con niveles altos de CD₄⁴⁴.

Nódulos coroidales infecciosos

Hay distintos gérmenes que infectan predominantemente la coroides, el cuadro clínico se caracteriza por la aparición de múltiples focos profundos uni- o bilaterales, excepcionalmente un foco único. Suelen predominar en el polo posterior, sin inflamación del vítreo o la uvea anterior, y no suele afectarse la visión.

Consiste en la diseminación hematogena de una infección general, en las series americanas es el *Pneumocystis carinii* el germen más frecuente, y suele ser la infección oportunista de debut del SIDA. En España, desde el año 2002 la tuberculosis de cualquier localización es la enfermedad indicativa más frecuente (28,8%), por eso la afectación nodular coroides más frecuente es tuberculosa (Figura 15). Responden bien al tratamiento general, y tras la cicatrización, algunos pasan desapercibidos o si se efectúa una AFG se descubre que son más numerosos.

El 3% de los VIH tenían afectación coroides, 3 de cada 4 eran por tuberculosis y en el caso de la tuberculosis en SIDA, el 7,3% tiene lesiones coroides, es una cifra similar a la meningitis tuberculosa (10%)⁴⁵⁻⁴⁷.

Existen otras infecciones del segmento posterior en la infección VIH, como sífilis, histoplasmosis, candidiasis, bacterianas.... cuyo estudio detallado no se puede incluir dentro de este capítulo.

Bibliografía

- Jacobson MA, Mills J. Serious cytomegalovirus disease in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Clinical findings, diagnosis, and treatment. *Ann Intern Med* 1988; 108:585-94.
- Hoover DR, Saah AJ, Bacellar H. *et al.* Clinical manifestations of AIDS in the era of *Pneumocystis carinii* prophylaxis. *N Engl J Med* 1993;329:1922-6.

- Chan ISF, Neaton JD, Saravolatz LD, *et al.* Frequencies of opportunistic diseases prior to death. *AIDS* 1995;9:1922-6.
- Reichert CM, O'Leary TJ, Levens DL, *et al.* Autopsy pathology in the acquired immune deficiency syndrome. *Am J Pathol* 1983;112:357-82.
- Jabs DA, Green WR, Fox R, *et al.* Ocular manifestations of acquired immune deficiency syndrome. *Ophthalmology* 1989;96:1092-9.
- Pertel P, Hirschtich R, Phair J *et al.* Risk of developing cytomegalovirus retinitis in persons infected with the human immunodeficiency virus. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1992; 5:1069-74.
- Hanson DL, Chu SY, Farizo KM *et al.* Distribution of CD4+ T lymphocytes at diagnosis of acquired immunodeficiency syndrome-defining and other human immunodeficiency virus-related illnesses. *Arch Intern Med* 1995;155:1537-42.
- Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC *et al.* Declining morbidity and mortality among patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1988;338:853-60.
- Jabs DA. AIDS and Ophthalmology in 2004. *Arch Ophthalmol* 2004;122:1040-1.
- Grupo Español Multicentrico de Uveítis (GEMU). Ophthalmic manifestations of AIDS in Spain: national multicentric study of 758 patients. IXth International Conference of AIDS. IVth STD World Congress. Berlin, 6-11/06/1993.
- Deayton JR, Wilson P, Sabin C *et al.* Changes in the natural history of cytomegalovirus retinitis following the introduction of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2000; 14:1163-1170.
- Olea JL, Mateos JM. Screening de las lesiones oculares en pacientes VIH con CD 4 < 50/mm 3 . . X Reunión nacional G.E.M.U. Palma de Mallorca 21/02/97.
- Salas A, Riera M, Olea JL *et al.* Valoración de la PCR en el diagnóstico de retinitis por CMV en pacientes con SIDA. VIII Congreso SEIMC. Palma de Mallorca 27/05/98.
- Olea JL. Retinitis por CMV, nuevas perspectivas diagnósticas y terapéuticas. . IX Reunión del G.E.M.U.. Zaragoza 17/02/96.
- Cvetkovic RS, Wellington K. Valganciclovir. A review of its use in the management of CMV infection and disease in immunocompromised patients. *Drugs* 2005;65(6):859-878.
- Schwartz BA. Oral therapy for CMV retinitis [From the Food and Drug Administration]. *JAMA* 2001;285(21):2705.
- 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(15):1119-26.
- Lalezari J, Lindley J, Walmsley S, *et al.* A safety study of oral Valganciclovir maintenance treatment of cytomegalovirus retinitis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;30(4):392-400.
- Boivin G, Gilbert C, Gaudreau A, *et al.* Rate of emergence of Cytomegalovirus (CMV) mutations in leukocytes of patients with acquired immunodeficiency syndrome who are receiving Valganciclovir as induction and maintenance therapy for CMV retinitis. *J Infect Dis* 2001;184:1598-602.

20. Holland GN, Sisson R, Jatulis DE *et al.* A controlled retrospective study of Ganciclovir treatment for Cytomegalovirus retinitis. *Arch Ophthalmol* 1989;107:1759-66.
21. Drew WL, Ives D., Lalezari JP, *et al.* Oral Ganciclovir as maintenance treatment for Citomegalovirus retinitis in patients with AIDS. *N Engl J Med* 1995;333:615-20.
22. 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 retinitis recurrence in patients with AIDS. *AIDS* 1995; 9:471-7.
23. Spector SA, McKinley GF, Lalezari JP *et al.* Oral ganciclovir for the prevention of cytomegalovirus disease in persons with AIDS. *N Engl J Med* 1996;334:1491-7.
24. Musch DC, Martin DF, Gordon JF *et al.* Treatment of cytomegalovirus retinitis with a sustained-release ganciclovir implant. *N Engl J Med* 1997;337:83-90.
25. Olea JL, Salvat M, Mateos JM, *et al.* Ganciclovir intravítreo en la retinitis por Citomegalovirus en SIDA. *Rev Clin Esp* 1996;196:208-12.
26. Lea AL, Bryson HM. Cidofovir. *Drugs* 1996;52(2):225-30.
27. Lalezari JP, Stagg RJ, Kuppermann BD, *et al.* Intravenous cidofovir for peripheral Citomegalovirus retinitis in patients with AIDS. *Ann Intern Med* 1997;126:257-63.
28. Studies of ocular complications of AIDS research group in collaboration with the AIDS clinical trials group. Parenteral Cidofovir for cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS: The HPMPIC peripheral cytomegalovirus retinitis trial. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1997;126:264-74.
29. Kirsch LS, Fernando-Arevalo J, Chavez de la paz E. *et al.* Intravitreal cidofovir (HPMPIC) treatment of cytomegalovirus retinitis in patients with acquired immune deficiency syndrome. *Ophthalmology* 1995;102:533-43.
30. Studies of ocular complications of AIDS research group in collaboration with the AIDS clinical trials group. Mortality in patients with the acquired immunodeficiency syndrome treated with either foscarnet or ganciclovir for cytomegalovirus retinitis. *N Engl J Med* 1992;326:213-20.
31. Jacobson MA. Treatment of Cytomegalovirus retinitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1997;337(2):105-14.
32. España E, Díaz-Llopis M, Chipont E *et al.* Foscarnet intravítreo, pauta 2.400, en la retinitis por Citomegalovirus en pacientes con SIDA. *Arch Soc Esp Oftal* 1993;64:11-6.
33. Ausayakhun S, Watananikorn S, Ngamtiphakorn S *et al.* Intravitreal foscarnet for cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. *J Med Assoc Thai* 2005;88(1):103-7.
34. Jabs DA, Griffiths PD. Formivisen for the treatment of cytomegalovirus retinitis. *AM J Ophthalmol* 2002;133:552-6.
35. The Studies of Ocular Complications of AIDS (SOCA) research group in collaboration with the AIDS clinical trials group (ACTG). Rhegmatogenous retinal detachment in patients with cytomegalovirus retinitis: the Foscarnet-Ganciclovir cytomegalovirus retinitis trial. *Am J Ophthalmol* 1997;124:61-70.
36. Kempen JH, Jabs DA, Dunn JP *et al.* Retinal detachment risk in cytomegalovirus retinitis related to the acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Ophthalmol* 2001;119:33-40.
37. Grossniklaus HE, Frank KE, Tomsak RL. Report of a case. Cytomegalovirus retinitis and optic neuritis. *Ophthalmology* 1987;94:1601-4.
38. French MA, Price P, Stone SF. Immune restoration after antiretroviral therapy. *AIDS* 2004; 18:1615-27.
39. Zambarakji HJ, Obi AA, Mitchell SM. Successful treatment of varicella zoster retinitis with aggressive intravitreal and systemic antiviral therapy. *Ocul Immunol Inflamm* 2002;10:41-6.
40. Roig-Melo EA, Macky TA, Heredia-Elizondo ML *et al.* Progressive outer retinal necrosis síndrome: successful treatment with a new combination of antiviral drugs. *Eur J Ophthalmol* 2001;11:200-2.
41. Scott IU, Luu KM, Davis JL. Intravitreal antivirals in the management of patients with acquired immunodeficiency syndrome with progressive outer retinal necrosis. *Arch Ophthalmol* 2002;120:1219-22.
42. Perez-Blazquez E, Traspas R, Mendez-Marin I *et al.* Intravitreal ganciclovir treatment in progressive outer retinal necrosis. *Am J Ophthalmol* 1997;124:418-21.
43. Peck R, Simple SK, Gregory DW *et al.* Progressive outer retinal necrosis in a 73- year-old man: treatment with Valganciclovir. *AIDS* 2003;17:1110-1.
44. Olea JL, Mateos JM, Suñer M. Toxoplasmosis ocular y SIDA. La era postHAART. Comunicación oral presentada en: XVI Reunión Nacional GEMU; Febrero 27 . Madrid 2003.
45. Freeman WR, Gross JG, Labelle J *et al.* Pneumocystis carinii choroidopathy. A new clinical entity. *Arch Ophthalmol* 1989;107:863.
46. Vila J, Olea JL, Mateos JM *et al.* Afectación corioidea en pacientes con SIDA. *Arch Soc Esp Oftalmol* 1995;69:505-12.
47. Sevilla J, Olea JL, Mateos JM *et al.* Estudio oftalmológico en pacientes VIH + con sobreinfección por bacilo de Koch. *Annals d'Oftalmología* 1993;3:26-28.