

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

**RETINITIS POR CITOMEGALOVIRUS EN PACIENTES CON VIH/SIDA
DE ALTA VERAPAZ, GUATEMALA**

MONOGRAFÍA

Presentada a la Honorable Junta Directiva de la Facultad de Ciencias
Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala

Klemen Esthela Torres Alvarado

Médico y Cirujano

Guatemala, Guatemala 2020

El infrascrito Decano y el Coordinador de la Coordinación de Trabajos de Graduación –COTRAG-, de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala, hacen constar que:

La estudiante:

1. KLEMEN ESTHELA TORRES ALVARADO 201440732 3211127841601

Cumplió con los requisitos solicitados por esta Facultad, previo a optar al título de Médico y Cirujano en el grado de licenciatura, y habiendo presentado el trabajo de graduación en la modalidad de MONOGRAFÍA, titulado:

**RETINITIS POR CITOMEGALOVIRUS EN PACIENTES
CON VIH/SIDA DE ALTA VERAPAZ, GUATEMALA**

Trabajo asesorado por la Dra. Mónica Cardoza Leal y revisado por la Dra. Ana Eugenia Palencia Alvarado, quienes avalan y firman conformes. Por lo anterior, se emite, firman y sellan la presente:

ORDEN DE IMPRESIÓN

En la Ciudad de Guatemala, el veintiséis de septiembre del dos mil veinte



Dr. C. César Oswaldo García García
Coordinador

A blue ink signature in cursive script, written over the name and title of the coordinator.

Vo. Bo.
Dr. Jorge Fernando Orellana Oliva
Decano

A blue ink signature in cursive script, written over the name and title of the dean.



El infrascrito Coordinador de la COTRAG de la Facultad de Ciencias Médicas, de la Universidad de San Carlos de Guatemala, HACE CONSTAR que la estudiante:

1. KLEMEN ESTHELA TORRES ALVARADO 201440732 3211127841601

Presentó el trabajo de graduación en la modalidad de MONOGRAFÍA, titulado:

**RETINITIS POR CITOMEGALOVIRUS EN PACIENTES
CON VIH/SIDA DE ALTA VERAPAZ, GUATEMALA**

El cual ha sido revisado y aprobado como profesora de esta Coordinación: **Dra. Mónica Ninet Rodas González** y, al establecer que cumplen con los requisitos establecidos por esta Coordinación, se les AUTORIZA continuar con los trámites correspondientes para someterse al Examen General. Dado en la Ciudad de Guatemala, el veintiséis de septiembre del año dos mil veinte.



“DID Y ENSEÑAD A TODOS”

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'C. César Oswaldo García García', is written over the stamp and extends to the right.

Dr. C. César Oswaldo García García
Coordinador

Guatemala, 26 de septiembre del 2020

Doctor
César Oswaldo García García
Coordinador de la COTRAG
Facultad de Ciencias Médicas
Universidad de San Carlos de Guatemala
Presente

Dr. García:

Le informo que yo:

1. KLEMEN ESTHELA TORRES ALVARADO



Presenté el trabajo de graduación en la modalidad de MONOGRAFÍA titulado:

RETINITIS POR CITOMEGALOVIRUS EN PACIENTES
CON VIH/SIDA DE ALTA VERAPAZ, GUATEMALA

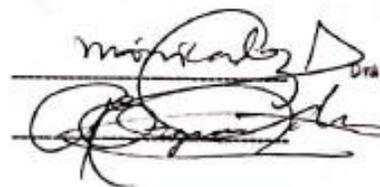
Del cual la asesora y la revisora se responsabilizan de la metodología, confiabilidad y validez de los datos, así como de los resultados obtenidos y de la pertinencia de las conclusiones y recomendaciones propuestas.

FIRMAS Y SELLOS PROFESIONALES

Asesora: Dra. Mónica Cardoza Leal

Revisora: Dra. Ana Eugenia Palencia Alvarado

Reg. de personal 20040392



Dra. Mónica Cardoza Leal
Oftalmóloga
Col. # 11738

Dra. Ana Eugenia Palencia
Médico y Cirujano
Colegiado No. 5931

DEDICATORIAS

- A Dios** Por su perfecto amor y por darme la oportunidad de vivir Su propósito en mi vida.
- A mis padres** Essaú e Ileana de Torres, porque se merecen más que esta honra y honor. ¡Lo logramos!
- A mis hermanos** Daniel, Pablo, Marcos y Dulce por su apoyo, paciencia y sus palabras de aliento durante el proceso.
- A mi familia** Abuelitos Carlos y Estela por ser nuestros pilares de bendición. Tíos, especialmente los Palencia, por creer en mí y por apoyarme siempre.
- A mis catedráticos** Por formarme en la vida de una mejor manera y exigirme un poco más de mi capacidad y por la confianza que brindaron hacia mi persona.
- A mis amigos** Por sus conocimientos compartidos y por todo el apoyo; por representar una familia para mí y por los mejores momentos compartidos durante la carrera.

AGRADECIMIENTOS

- A Dios** Nada hubiese sido posible sin Él, gracias por tus palabras (Josué 1:9).
- A mis padres** Essaú e Ileana de Torres, son mi fuente de inspiración. Gracias por las porras que nunca faltaron y por sus oraciones.
- A la Universidad de San Carlos de Guatemala** Por ser mi casa de estudios y abrir sus puertas para formarme como profesional al brindarme oportunidades de superación.
- A la Facultad de Ciencias Médicas** Porque ahí es muy fácil amar el arte de la medicina, además de formarme como médico integral.
- Dr. Germán Cuyuch Sontay y Unidad de Atención Integral de Cobán A. V.** Por motivar la realización de este trabajo y su compromiso hacia el mismo. Por las puertas que se abren en la unidad para continuar realizando más investigación.
- A mi asesora, Dra. Mónica Cardoza** Por su compromiso, preocupación y esmero en la elaboración de que este trabajo sea un reflejo de excelencia.
- A mi revisora, Dra. Eugenia Palencia** Por su dedicación, apoyo, consejos y tiempo en la elaboración de este trabajo.
- A mi revisora, Dra. Mónica Rodas** Por su paciencia y por guiar este trabajo de la mejor forma posible.

Índice

Prólogo	i
Introducción	ii
Planteamiento del problema	iv
Objetivos	vi
Métodos y técnicas	vii
Contenido temático	
Capítulo 1. Generalidades del citomegalovirus.....	1
Capítulo 2. Retinitis por citomegalovirus.....	17
Capítulo 3. Factores de riesgo del VIH/SIDA para desarrollar retinitis por citomegalovirus.....	25
Capítulo 4. Sociodemografía de los pacientes con retinitis por citomegalovirus y VIH.....	31
Capítulo 5. Análisis	38
Conclusiones	44
Recomendaciones	46
Referencias bibliográficas	48
Anexos	60



FACULTAD DE
CIENCIAS MÉDICAS
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
CALLE LA PAZ 10

De la responsabilidad del trabajo de graduación:

El autor o autores, es o son los únicos responsables de la originalidad, validez científica, de los conceptos y de las opiniones expresados en el contenido del trabajo de graduación. Su aprobación en manera alguna implica responsabilidad para la Coordinación de Trabajos de Graduación, la Facultad de Ciencias Médicas y la Universidad de San Carlos de Guatemala. Si se llegara a determinar y comprobar que se incurrió en el delito de plagio u otro tipo de fraude, el trabajo de graduación será anulado y el autor o autores deberá o deberán someterse a las medidas legales y disciplinarias correspondientes, tanto de la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de San Carlos de Guatemala y, de las otras instancias competentes, que así lo requieran.

PRÓLOGO

El presente trabajo de graduación de la carrera de Médico y Cirujano, por la Facultad de Ciencias Médicas, es una monografía. Al inicio se había planteado como un trabajo de tesis, pero debido a la pandemia que estamos viviendo, se tuvo que cambiar, esperamos está pueda ser realidad en un futuro próximo.

Se realizó con el objetivo de establecer la relación existente entre la presencia de retinitis por citomegalovirus en pacientes con diagnóstico de la inmunodeficiencia humana (VIH). En Guatemala los estudios al respecto son muy escasos, esto motivo a su realización para poder aportar a la base de datos nacional y sobre todo al departamento de Alta Verapaz.

La siguiente monografía de compilación está dividida en cinco capítulos. El primer capítulo presenta al lector las generalidades del citomegalovirus, se presenta desde la etiología, cómo logra burlar el sistema inmunitario y así desarrollar la clínica, hasta el diagnóstico y tratamiento; para poder comprender la naturaleza de la infección. El segundo capítulo abarca como tal la retinitis por citomegalovirus, exponiendo la situación mundial y nacional. En este mismo capítulo, se mencionan las características clínicas de las personas que padecen de esta patología, la forma para tratarlas según distintos protocolos internacionales y se agregan comentarios personales de expertos en el tema para tener una visión más global sobre la situación en Guatemala. En el tercer capítulo se abordan los factores de riesgo del VIH/SIDA que han sido encontrados en diversos estudios que se relacionan a padecer de retinitis por citomegalovirus, para lograr una adecuada explicación, se menciona de forma breve la fisiopatología del VIH. En el cuarto capítulo se detallan los determinantes sociales que pueden influir en las personas con VIH/SIDA a desarrollar retinitis por Citomegalovirus.

Finalmente, el quinto capítulo realizado es un análisis, fundamentado en lo descrito en los capítulos anteriores, formulado por la autora. En este segmento se presentan las ideas fundamentales que fueron encontradas durante la revisión en la diferente literatura disponible; realizando interpretaciones, comparaciones de los datos obtenidos, de manera analítica, por lo que invito a su lectura.

Ana Eugenia Palencia Alvarado.

INTRODUCCIÓN

La presente obra expone una perspectiva sobre la relación entre la retinitis por citomegalovirus en pacientes adultos infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). El citomegalovirus (CMV) es un virus de la familia Herpesviridae. En la población general, estudios demuestran que representa una prevalencia elevada;¹ en Guatemala, mediante diversos estudios, la prevalencia se estima aproximadamente en un 90 %.²⁻⁵ El CMV es un virus ubicuo que posee la capacidad de permanecer de forma latente indefinida. La mayor parte de la población con esta infección se presenta de forma asintomática o mínimamente sintomática (mononucleosis), en la población con VIH/SIDA, puede resultar en una gran variedad de manifestaciones clínicas asociándose con una morbilidad y mortalidad elevada.¹

El VIH/SIDA es la principal causa de infección a nivel mundial y de impacto socioeconómico desde aproximadamente 40 años. Guatemala presenta datos que, a finales del 2019, 47 000 personas estaban infectadas. El VIH por su fisiopatología determina a este grupo de pacientes a desarrollar una variedad de infecciones oportunistas graves; uno de los virus oportunistas que afecta en gran manera a esta población es el citomegalovirus.⁶

Aproximadamente el 50 % de la población con VIH presenta sintomatología ocular en el desarrollo de la enfermedad. La retinitis por citomegalovirus es la enfermedad ocular con mayor prevalencia en los pacientes con VIH/SIDA, provocando, sin un diagnóstico y tratamiento oportuno, un alto riesgo de ceguera y/o pérdida de la calidad visual.⁷

La retinitis por CMV es la primera causa de retinitis en los pacientes infectados por VIH. Las investigaciones han hecho un interés en varios aspectos, prueba de ello es en su manejo, donde la FDA ha aprobado una serie de tratamientos para su manejo tal como el valganciclovir, implantes oculares con ganciclovir e inyecciones intraoculares.⁸⁻¹⁰

Guatemala presenta información limitada sobre la retinitis por citomegalovirus en pacientes con VIH; el primer estudio realizado en 1996 por Lopéz Madonado FO, reporta que el principal hallazgo anormal del segmento posterior es la retinitis por CMV en un 12.28 %, el segundo estudio realizado en el año 2018 por Romero Fuentes MJ, determina la prevalencia de la enfermedad en un 8.8 %. Existen varios factores dentro del tiempo de ambos estudios que deberían de ser estudiados, como la introducción de la terapia antirretroviral altamente eficaz (TARGA) y otros factores sociodemográficos que no fueron tomados en cuenta. A pesar de no poseer datos e información completa de la enfermedad en otras poblaciones y ubicaciones geográficas, es evidente que representa un problema de salud para el país.^{11,12}

Tomando en cuenta que, dependiendo de la región geográfica donde viva el paciente con infección por VIH, las condiciones sociodemográficas pueden determinar la aparición no solo de enfermedades oportunistas, sino de retinitis por CMV. Con base a esto, se plantea la pregunta ¿Cómo se relaciona la retinitis por citomegalovirus en pacientes de 15 a 80 años de edad, con diagnóstico de VIH/SIDA del departamento de Alta Verapaz, Guatemala?, con el fin de esclarecer dudas, generar hipótesis y desarrollar una idea de investigación mediante la revisión bibliográfica de los estudios que se han encontrado relacionados al tema.

Para la realización de la monografía se elige un diseño exploratorio, en el cual se recopila y se analiza información obtenida de artículos de revistas médicas, libros y documentos científicos, los cuales brindan información respecto al tema. Para ello, se decide utilizar buscadores que escogen los documentos que atienden a las necesidades del estudio. Además, se agregan comentarios valiosos de entrevistas realizadas a expertos en el tema. Obteniendo un resultado final de 4 capítulos de información y el último, donde se genera análisis de la situación.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Descripción del problema

Las infecciones graves por citomegalovirus (CMV) se presentan en personas con patologías que atacan a su sistema inmunitario haciéndolas más susceptibles, entre ellas se mencionan: la malnutrición, la quimioterapia, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), trasplantes de medula ósea, trasplantes de órganos y/o fármacos inmunosupresores. La prevalencia global ha ido en aumento, reportándose un 60 % de seroprevalencia; estudios serológicos en Guatemala han determinado que este virus está presente en la población hasta en un 90 %.¹⁻⁵

Una de las patologías mejor estudiadas, que ha tenido relevancia en el ámbito socio-económico desde hace ya 40 años, es el síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (SIDA) causada por el VIH; al ser catalogada como una epidemia, a nivel internacional se tiene conocimiento acerca de la relación que existe entre el VIH/SIDA y la retinitis por CMV, tal como lo plantea un estudio realizado en Perú, donde se demuestra que esta es la infección oportunista más frecuente, ocupando el primer lugar en las afectaciones oculares de los pacientes evaluados.⁶

En dos estudios nacionales realizados en 1996 y 2018 donde se evaluaron pacientes del Hospital San Juan de Dios y Roosevelt, respectivamente, se determinó que la retinitis por citomegalovirus fue la manifestación ocular más significativa en los pacientes con VIH.^{11,12}

El Municipio de Cobán, Departamento de Alta Verapaz, Guatemala para el año 2016, representó el octavo lugar entre las Unidades de Atención Integral (UAI) del país con mayor porcentaje de personas que viven con VIH/SIDA y, para el año 2019, la UAI de Cobán reportó a 458 pacientes bajo tratamiento y seguimiento de VIH/SIDA.¹³

Tradicionalmente se ha considerado que las poblaciones de las zonas urbanas son las más afectadas, sin embargo, tomando los datos de la UAI de Cobán, las poblaciones indígenas también son afectadas por el VIH, haciendo que el VIH siga planteando un desafío para el país por medio de factores sociodemográficos y culturales.¹⁴

Dentro del contexto de Alta Verapaz, no existe un estudio sobre la prevalencia de retinitis por citomegalovirus y VIH/SIDA, pero según la literatura, las enfermedades oportunistas son potencialmente graves cuando los recuentos de CD4+ son menores a 200 mm³ con carga viral mayor a 1000 copias y que la retinitis por CMV es más frecuente cuando este conteo se encuentra por debajo de 50 mm³.^{9,15,16}

Delimitación del problema

Se plantea investigar cual es la relación que existe entre la retinitis por CMV y el VIH/SIDA en pacientes adultos Alta verapacenses. Por lo que la población objetivo son personas comprendidas entre el rango de edad de 15 años a 80 años de edad, de ambos géneros, que padezcan de retinitis por CMV, que presenten VIH/SIDA y que sean atendidos en la UAI de Cobán A.V. Guatemala.

Pregunta general

¿Cómo se relaciona la retinitis por citomegalovirus en pacientes de 15 a 80 años de edad, con diagnóstico de VIH/SIDA del departamento de Alta Verapaz, Guatemala?

OBJETIVOS

Objetivo general

Describir la relación entre la retinitis por citomegalovirus en pacientes de 15 a 80 años de edad, con diagnóstico de VIH/SIDA del departamento de Alta Verapaz, Guatemala.

Objetivos específicos

1. Describir las características biológicas del citomegalovirus.
2. Describir la retinitis por citomegalovirus.
3. Determinar los factores de riesgo del VIH/SIDA relacionados con la aparición de retinitis por citomegalovirus en la población de Alta Verapaz, Guatemala.
4. Determinar las características sociodemográficas de la población de Alta Verapaz que predisponen a los pacientes VIH/SIDA a desarrollar retinitis por citomegalovirus.

MÉTODOS Y TÉCNICAS

Método:

- **Tipo de estudio:** monografía de compilación.
- **Diseño:** exploratorio.
- **Descriptores:** se utilizaron cuatro Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) principales: “Citomegalovirus”, “VIH/SIDA”, “Retinitis por citomegalovirus” y “Datos sociodemográficos”. Dichos términos se especificaron tanto en idioma inglés como en español; estos DeCS se relacionaron por medio de los operadores lógicos “AND” y “OR”, además de utilizar el operador “NOT” para evitar resultados no relacionados con citomegalovirus en humanos.
- **Selección de fuentes de información:** base de datos TESME, REV, LIBRO Y DOCUMED de la Biblioteca y Centro de Documentación “Dr. Julio de León Méndez” de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala, Portal Regional de la BVS (BIREME), PubMed, Scientific Electronic Library Online (SciELO), HINARI Access to Research in Health y la base de datos de Elton B. Stephens Company (EBSCO). Como fuentes de carácter nacional se utilizará el portal del Gobierno de Guatemala accedando a los diferentes Ministerios de dependencia del Ejecutivo, así como la base de datos de la Unidad de Atención Integral (UAI) de Cobán la cual será proporcionada por el Dr. Germán Cuyuch Sontay quien está a cargo de dicha Unidad.
- **Selección del material a utilizar:** el proceso de búsqueda bibliográfica se basó en fuentes de información primarias, secundarias y terciarias. Entre las primarias, fueron contempladas los artículos e informes científicos, tesis, informes y publicaciones oficiales de instituciones científicas de nombradía, entre otros. Las fuentes de información secundarias tomadas en cuenta incluyen literatura gris y las disponibles en centros de documentación. Las fuentes de información terciarias a considerar fue la base de datos de la UAI.
- **Criterios para la selección de fuentes de información primaria:** una vez realizada la búsqueda con DeCS, se hizo uso de calificadores permitidos con el fin de precisar los resultados requeridos. Los calificadores para cada DeCS, fueron los siguientes: para el DeCS “Citomegalovirus” se utilizó “Inmunología”, “Etiología”, “Epidemiología” OR “Seroprevalencia”, “Patogenia”, “Trasmisión”, “Aislamiento”, “Diagnóstico” y “Fármacos”; para el DeCS “VIH/SIDA” se utilizaron los calificadores “Historia”, “Epidemiología”,

“Inmunosupresión”, “Etiología”, “Fisiopatología” y “Carga viral y CD4”. Para el DeCS “Retinitis por citomegalovirus” se utilizaron los calificadores: “Historia”, “Epidemiología”, “Fisiopatología”, “Clínica” “Diagnóstico” y “Tratamiento”. Por último, para el DeCS “Datos sociodemográficos” se utilizaron los calificadores “Demografía”, “Economía”, “Educación” y “Orientación sexual”.

Para cumplir con los criterios de inclusión de esta monografía, posterior a la delimitación con calificadores permitidos, se especificaron filtros para obtener mejores resultados. La población objetivo de dichas publicaciones fueron humanos entre 15 a 80 años de edad que comprendan ambos géneros.

Se les dio prioridad a los estudios de cohorte, revisiones sistemáticas, series de casos y controles y estudios observacionales, además, se valoraron publicaciones de estudios de casos y la opinión de expertos. Se revisó exhaustivamente la información de cada artículo para poder descartar publicaciones que carecen de relevancia para este estudio.

- **Criterios de selección de fuentes de información secundaria y terciaria:** para esto, fueron utilizados libros acordes al tema, los cuales contaban con Número Estándar Internacional de Libros (ISBN) y pertenecen a editoriales de prestigio además informes de organizaciones reconocidas; estos en idioma español y/o inglés. Además, se agrega información brindada por expertos en el tema por medio de entrevistas.
- **Procesamiento y análisis:** una vez seleccionadas las fuentes de información relevantes se procedió a revisar el texto completo de estas con el fin de extraer los datos obtenidos en sus resultados que permitiesen responder las preguntas de investigación planteadas. Las fuentes seleccionadas se valoraron y organizaron siguiendo los lineamientos del Centro de Medicina Basada en Evidencia de Oxford (CEBM) utilizando una tabla matriz de datos. Las fuentes se clasificaron según su la relevancia de aporte, el tipo de estudio y su nivel de evidencia, según los resultados de búsqueda obtenidos para cada DeCS. (Ver anexo).

CAPÍTULO 1. GENERALIDADES DEL CITOMEGALOVIRUS

SUMARIO

- Etiología
- Inmunidad ante el CMV y patogenia
- Epidemiología
- Manifestaciones clínicas
- Aislamiento y diagnóstico
- Tratamiento farmacológico

Mundialmente el citomegalovirus (CMV) está presente en los países desarrollados como subdesarrollados, su prevalencia está en función de los distintos factores geográficos y socioeconómicos. El CMV, un herpesvirus, causa infecciones de larga duración en los humanos, afectando a los humanos incluso desde el nacimiento. Tras la infección primaria, el virus pasa a un estado de latencia, pudiendo aparecer recurrencias por reinfección con una cepa nueva o por reactivación de la replicación del CMV latente. Los cuadros clínicos más graves aparecen en infección congénita y en pacientes inmunodeprimidos, en los que se comporta como patógeno oportunista.⁹

1.1. Etiología

Las primeras células de inclusión fueron documentadas por el patólogo alemán Ribbert en 1881. El término citomegalia fue propuesto por primera vez en el año de 1921 por Goodpasture y Talbert. Entre 1956 a 1957 se logró aislar el CMV de cepas humanas. Desde entonces, hubo avances para la detección del virus en diferentes poblaciones.¹⁷

1.1.1 Familia Herpesviridae

La familia de los herpesvirus son un grupo de virus conformados por ácido desoxirribonucleico (ADN), se divide en 3 subfamilias, la Alphaherpesviridae, Betaherpesviridae y Gammaherpesviridae. Comparten las siguientes características: la forma de replicación, morfología y la capacidad de establecer infecciones latentes y recurrentes. La fase de replicación de estos virus se da en dos fases: una lítica, en la cual la replicación viral da lugar a la lisis de la célula hospedadora, y otra fase latente, durante la cual son capaces de establecer infecciones de por vida gracias a la inserción del genoma viral en la célula infectada y a múltiples formas de evasión del sistema inmune.¹⁸

Todos los herpesvirus tienen un centro de ADN bicatenario, rodeado por una cubierta de proteínas de 162 capsómeros que le brindan una simetría eicosaédrica a la cápside. El núcleo está rodeado por una envoltura que se deriva de la membrana nuclear de la célula infectada y contiene espigas de glucoproteínas las cuales ejercen funciones esenciales en la penetración del virus en la célula diana, la transmisión de célula a célula y la maduración de los viriones. El espacio existente entre la cápside y la envoltura se le denomina tegumento, el cual contiene las proteínas y enzimas víricas que ayudan a iniciar la replicación.¹⁸⁻¹⁹

Por mencionar unas características sobresalientes de los herpesvirus encontramos que estos codifican muchas enzimas, establecen infecciones latentes, persisten de forma indefinida en personas infectadas, se pueden reactivar con frecuencia en las personas con compromiso inmunitario y, además, algunos pueden provocar cáncer.¹⁸

1.1.2. Estructura del citomegalovirus

El CMV pertenece a la subfamilia de los virus Betaherpesvirinae especie herpesvirus humano 5. Posee el mayor genoma de los herpesvirus humanos. Además, el CMV transporta un ácido ribonucleico mensajero (ARNm) en su partícula vírica, contrastando con la estructura de los demás herpesvirus.¹⁸

Su replicación se acompaña de la producción de inclusiones intranucleares grandes y citoplasmáticas más pequeñas. Se distingue de otros virus herpéticos por propiedades biológicas determinadas, como la variedad de hospedadores que infecta y el tipo de histopatología que provoca. Es un parásito de enorme eficacia que altera la función de los linfocitos y leucocitos.¹⁹

La nucleocápside del CMV está compuesta por 162 capsómeros y está formada íntegramente por proteínas virales: pUL86, pUL85, pUL46 y pUL48-49, que conforman casi el 30 % del total de proteínas que componen el virión; no se han identificado todas las proteínas, y las funciones de muchas de ellas aún son desconocidas. La nucleocápside está rodeada por el tegumento la cual contiene 14 proteínas diferentes que cumplen funciones muy variadas; la proteína más destacada es la fosfoproteína 65 (pp65 o pUL83) que indica la replicación viral activa, de ahí que sea utilizada como diana para la detección diagnóstica de CMV.²⁰

Su genoma se encuentra dividido en secuencias internas repetidas (IRS) y secuencias únicas clasificadas en función de su tamaño: secuencias largas (UL) y cortas (US), además de dos secuencias terminales repetidas (TRS). Aquí prácticamente se encuentran todos los genes del CMV.^{21,22}

Por último, el complejo de glicoproteínas de la envoltura del CMV comprende al tipo B (gB), la gH, gL, gM, gN y la gO, las cuales han sido diana de estudio para poder neutralizar la respuesta del CMV mediante vacunas.²²

El virus replica su propio ADN dentro de la célula huésped gracias al contenido de ADN polimerasa viral que lleva consigo mismo codificada por la UL54. Esta ADN polimerasa es blanco importante para la acción de los fármacos anti-CMV. El genoma del CMV también codifica la enzima fosfatotransferasa, producto de la UL97, el papel que juega en la replicación del virus aún no se comprende.²⁰

1.2. Inmunidad ante el CMV y patogenia

1.2.1. Inmunidad

El sistema inmunitario es esencial para la supervivencia de los seres humanos ya que protege al cuerpo ante patógenos desconocidos entre ellos, virus, bacterias y parásitos; estos microorganismos exigen respuestas inmunitarias diferentes. Este sistema trabaja organizado y se ha adaptado de forma evolutiva a como lo hemos conocido hasta la actualidad, las deficiencias en cualquier parte del funcionamiento de este, hacen que el individuo quede expuesto a un mayor riesgo de infección, aunque, por ser equilibrado, otras partes pueden compensar sus deficiencias.¹

Los virus son considerados parásitos intracelulares obligados, esto quiere decir, que dependen de la red metabólica de la célula hospedadora para su replicación. Nuestro cuerpo empieza a defenderse ante la exposición del CMV con la barrera por excelencia, la piel; sin embargo, existen otras barreras como lo es la bilis y el ácido del tubo digestivo y el moco que inactiva la entrada de este virus. Si el virus vence estas barreras y logra entrar, es donde la respuesta innata toma un importante papel para evitar la expansión de la invasión. Por último, cuando estos pasos son ineficaces, se activa la respuesta celular (linfocitos B, anticuerpos y linfocitos T). Estos elementos del sistema inmunitario se interrelacionan y se comunican empleando moléculas solubles para llevar a cabo una respuesta regulada y eficiente.^{1,23}

1.2.1.1. Inmunidad Innata

Como sucede con otros patógenos, el CMV es percibido como microorganismo invasor gracias a los receptores de reconocimiento de patrones (PRR) que están solubles como unidos a la membrana. El CMV es diana de tales receptores como los receptores tipo toll (TRL); tal unión activa proteínas adaptadoras que desencadenan cascadas de cinasas de proteínas y otras respuestas dando lugar a la activación de las células del sistema inmune innato: células dendríticas (CD), macrófagos, linfocitos citolíticos naturales (NK) e interferones de tipo I (IF).

Estas respuestas innatas limitan los primeros estadios de la infección, retrasan la propagación y promueven la activación de respuestas adaptativas.^{1,23}

Existen identificados diez tipos de TLR. Se ha asociado la enfermedad por CMV con la presencia de polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) de los receptores tipo toll. Como, por ejemplo, una SNPs en el receptor tipo TLR 9 asoció a los bebés expuestos a VIH a contraer CMV; el polimorfismo del TLR 4 se asoció al pronóstico de los pacientes jóvenes seropositivos con citomegalovirus con neumonía adquirida en la comunidad y al incremento de la gravedad de la infección por CMV en los pacientes post trasplante renal; el TLR 2 ha demostrado participar en la neovascularización coroidea.²⁴⁻²⁸

Los linfocitos NK son citotóxicos para las células infectadas por los virus. Estos se activan de forma inespecífica por las citocinas como lo son los interferones de tipo I, la interleucina 12, interleucina 15 y 18. Dado que el CMV necesita de las células vivas para reproducirse, los linfocitos NK combaten la replicación vírica directamente mediante el reconocimiento y la citólisis de las células infectadas; producen citocinas como el interferón gama (IFN- γ). Una nueva investigación *in vitro* pone en manifiesto la importancia de los linfocitos NK en el control y transmisión del virus.²⁹

1.2.1.2. Inmunidad adaptativa

La especificidad y memoria son dos características esenciales de las respuestas inmunitarias adaptativas. Esta constituye la última línea de defensa frente al CMV. Posee dos tipos de respuesta que se complementan entre sí: la humoral y celular.¹

A. Inmunidad humoral

Este tipo de inmunidad está compuesta meramente de anticuerpos, es decir, mediada por células B. El anticuerpo bloquea que la enfermedad progrese a través de la neutralización y opsonización. Su principal función, evitar la propagación del virus extracelular a otras células.¹

La IgM contra CMV se detecta a partir de la segunda semana post infección. Al mismo tiempo, se genera una respuesta persistente mediada por IgG específico, detectables a partir de la segunda a tercera semana y persisten toda la vida.²⁰

B. Inmunidad celular

Los linfocitos T son los mediadores por excelencia de las infecciones víricas por citomegalovirus. Así, la enfermedad grave se produce con mayor frecuencia en pacientes con inmunodeficiencia celular profunda, con la excepción de la infección congénita donde el timo aún no ha madurado a su capacidad máxima.¹

La presencia de linfocitos T específicos contra el CMV fue comprobada por primera vez en 1991, un estudio donde se observaron que pacientes sin tener inmunidad celular específica secundaria a trasplante de progenitores hematopoyéticos, desarrollaron CMV. En la actualidad estos linfocitos T específicos contra el CMV han utilizados para tratamiento de la encefalitis por CMV resistente a medicamentos.³⁰⁻³¹

Aunque esta respuesta no erradica el virus, los linfocitos T promueven respuestas inflamatorias y de anticuerpos y destruyen las células infectadas. El CMV es un virus con envoltura por lo que la respuesta TH1 de los linfocitos CD4+ es más importante, sin embargo, el CMV codifica un análogo de la interleucina 10 (IL10) que inhibe las respuestas inmunitarias protectoras de tipo TH1.¹⁶ Los linfocitos CD4+ ayudan a inducir las respuestas de los linfocitos T CD8+, los CD8+ identifican al CMV mediante el reconocimiento de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad de clase I (MHC I) produciendo factores solubles como el IFN- γ o el factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α) que pueden mitigar la infección sin la muerte de la célula. En los pacientes con SIDA, la producción del IFN- γ por los CD8+ específicos contra el CMV parece tener un papel protector contra la retinitis asociada a CMV y en los pacientes críticos, esta producción de interferón protege ante la reactivación del CMV.³²

1.2.1.3. Mecanismos de evasión del CMV

Un importante factor en la virulencia del CMV es su capacidad para eludir la resolución inmunitaria. Una gran parte del genoma del virus está dedicada a disminuir la respuesta adaptativa. De la humoral, un contenido de la proteína UL del CMV (16 y 142) ha demostrado disminuir la actividad de las células NK. Y de la respuesta celular, se ha propuesto que el mecanismo de reducción de presentación del antígeno, es decir, la expresión reducida del MHC I se produce por la proteína H301.^{20,33}

1.2.2. Patogenia

Al conocer que el CMV es un parásito de enorme eficacia, establece con facilidad infecciones persistentes y latentes. El virus suele diseminarse por el organismo a través de las células infectadas, en especial de los linfocitos y los leucocitos. El virus es capaz de reactivarse como consecuencia de un estado de inmunodepresión (uso de corticoides, infección por VIH) y posiblemente por estimulación alogénica (trasplantes de órganos sólidos).¹⁸

Además de provocar defectos congénitos graves, en los adultos puede causar una amplia variedad de trastornos diversas características, desde la infección subclínica, hasta un síndrome de mononucleosis similar al que se observa con la infección por el virus de Epstein-Barr, y una enfermedad diseminada en pacientes inmunodeprimidos.¹⁸

Una vez adquirido, el CMV persiste indefinidamente en los tejidos del organismo hospedador. La transmisión del virus después de una transfusión sanguínea o por trasplante de órganos se debe principalmente a que era asintomática en esos tejidos. Si por alguna razón, como enfermedad o inmunodepresión, las respuestas de los linfocitos T del hospedador se alteran, el virus latente puede reactivarse y causar diversos síndromes. Por sí mismo, el CMV provoca una baja respuesta de los linfocitos, contribuyendo a la sobre infección por otros oportunistas.^{18,19}

El CMV se adquiere a través de la sangre, el tejido y la mayoría de secreciones corporales. El virus penetra el epitelio respiratorio, del tracto digestivo y/o genitourinario. Las principales células dianas que afecta son los monocitos, granulocitos, linfocitos y células epiteliales.¹⁸

La infección por CVM se detecta histopatológicamente por la estructura morfológica de “ojo de lechuza” que adquieren las células infectadas. Estas células citomegálicas se encuentran en números órganos, como pulmones, glándulas salivales, riñones, hígado, páncreas, glándulas suprarrenales y sistema nervioso central. El CMV causa pocas complicaciones en el individuo inmunocompetente, sin embargo, en el feto, neonato y pacientes inmunocomprometidos, la infección por este virus puede llegar a causar síntomas severos.^{9,18}

Tabla 1.1 Síntomas clínicos de la infección por CMV según el compromiso inmune del paciente

Clasificación del paciente	Síntomas clínicos
Individuo sano	Normalmente asintomático, aunque también puede provocar un síndrome parecido a la mononucleosis infecciosa, aunque la mayor parte de las infecciones por citomegalovirus es leve.
Hospedadores inmunocomprometidos	
- Receptores de trasplante de órgano sólido	Leucopenia febril; neumonía, enfermedad gastrointestinal
- Receptores de progenitores hematopoyéticos	Neumonía, enfermedad gastrointestinal.
- Pacientes infectados son SIDA	Retinitis; enterocolitis, ataque del sistema nervioso.
Feto o neonato con infección congénita	Ictericia, hepatoesplenomegalia, petequias, microcefalia, hipotonía, convulsiones, letargo.

Fuente: elaboración propia basada en Harrison Principios de Medicina interna. 19 ed.⁹

1.2.2.1. Mecanismos de transmisión

El virus se puede aislar de la orina, lavados faríngeos, saliva, lagrimas, sangre, leche materna, semen, heces, líquido amniótico, secreciones vaginales y cervicales, y los tejidos para trasplante. El CMV se trasmite a otros sujetos por medio de transfusiones sanguíneas y trasplante de órganos. Las principales formas de transmisión del CMV es por vía congénita, oral y sexual, transfusiones sanguíneas y trasplantes de tejidos.¹⁸

1.3. Epidemiología

El CMV presenta una distribución mundial. En muchas regiones del mundo la gran mayoría de los adultos son seropositivos. La seropositividad de la infección depende en parte de la localización geográfica y de factores socioeconómicos, como el hacinamiento y la falta de higiene que favorecen la transmisión.⁹

El CMV se transmite principalmente por trasplante de tejidos, transfusiones de sangre y por vía sexual. El semen es el vector necesario para la diseminación sexual del CMV a los contactos homosexuales y heterosexuales. El uso de preservativos o la abstinencia limitarían su diseminación. Además, el control en las donaciones de órganos y/o sangre es importante para reducir la transmisión del virus. En la actualidad, no existe vacuna eficiente contra el CMV.¹⁸⁻¹⁹

Por medio de una revisión sistemática, Zuhair M, Smit GSA, Wallis G, Jabbar F, Smith C, Devleeschauwer B, et al., estimaron la seroprevalencia global del CMV del 83 % en la población general, 86 % en mujeres en edad fértil y, así mismo, para donantes de sangre u órganos; la región con seroprevalencia más alta fue del Mediterráneo Oriental y la más baja en la región europea. Las estimaciones de la distribución mundial de CMV podrán ayudar a desarrollar modelos nacionales y regionales de la enfermedad y poder así, desarrollar planes de prevención y control ante tal infección.³⁴

A lo largo de la última década, el interés por el estudio del citomegalovirus ha sido de gran importancia en la medicina moderna ya que, un gran número de enfermedades son producidas por este virus. A raíz de eso y del impacto en salud, muchos investigadores en todo el mundo han sido motivados a estudiar e investigar el comportamiento del virus en distintas regiones.

1.3.1. Contexto asiático

En estudios recientes, la seropositividad de CMV IgG fue del 95% en China. Sin embargo, hay países industrializados en Asia que demuestran alta seroprevalencia como los es Singapur 87 %, Taiwán 91 % y Japón 69.7 %. Así mismo, Corea muestra una seroprevalencia del 97 % en mujeres en edad reproductiva.³⁵⁻³⁹

Los datos estadísticos dados por un estudio meta analítico en Irán, demuestra que la tasa de seroprevalencia de IgG en mujeres de edad fértil se estimó en 90 %, mientras que, la tasa de prevalencia general de IgM se estimó en 0.06 %.⁴⁰

En Pakistán la seroprevalencia de CMV es elevada, 93.2 %. Es interesante como en este estudio determinaron también que esta seroprevalencia está relacionada con varios factores sociodemográficos como lo es la edad, el sexo, el estado civil, el nivel de educación, nivel económico y la condición de vivienda.⁴¹

1.3.2. Contexto europeo

La estimación de la seroprevalencia de CMV en la región europea es del 66 %, teniendo el dato más bajo de prevalencia reportada comparada con otras regiones del mundo.³² Un estudio en Francia, determinó que la seroprevalencia de infección para personas de 15 a 49 años fue del 42 %; esta, fue significativamente asociada a las mujeres mayores de 35 años, con educación inferior y que residentes de la región sur-este de Paris.⁴²

Mientras que, en Alemania, comparando resultados desde la década de los noventas, la seroprevalencia en la población en general actualmente es del 56.4 %, valor que ha venido en descenso durante los últimos 30 años. Se demostró también que la seroprevalencia en los pacientes VIH es del 92.3 %. Mostrando así las tasas más bajas de infección en el mundo.⁴³

1.3.3. Contexto latinoamericano

En la región de las Américas, la seroprevalencia reportada es del 75 % en la población general, datos similares para mujeres en edad fértil (79 %) y en donadores de sangre y órganos (78 %).³² En Colombia, un estudio de 4 años determinó la seroprevalencia de la infección por CMV en donantes de órganos y receptores de trasplante renal; la prevalencia en los donadores fue del 86.2 % para IgG y de 1.3 % IgM, encontrándose diferencias entre las zonas geográficas tomadas en cuenta en el estudio, así mismo, la prevalencia en los pacientes con trasplante renal estudiados fue de 91 % para IgG y de 3.3 % para IgM, encontrándose diferencias según el grupo etario. Entre los donadores voluntarios de sangre en Perú, el IgG de CMV estuvo presente en el 97 % de las personas, el sexo femenino reportó mayor porcentaje de infección que los hombres.⁴⁴⁻

45

Tiguman GMB, Poll LB, Alves CE de C, Pontes GS, Silva MT, Galvao TF, et al, determinaron la seroprevalencia de infección por CMV del 67.6 % en la población de Manaus, Brasil. Determinaron que, de cada 10 participantes del estudio, 7 presentaban seropositividad ante el CMV.⁴⁶

En Guatemala se han llevado a cabo estudios sobre la frecuencia de infección por CMV en diferentes poblaciones guatemaltecas, demostrada por la presencia de anticuerpos en la sangre de los pacientes. Uno de los primeros estudios en el país fue realizado por R. Cruz J, Mata JL, Urritia J, encontraron que el 46.8 % de los recién nacidos de una comunidad rural del departamento de Sacatepéquez, excretaban CMV en la orina durante el primer año de vida.³

Castillo, realizó un estudio en hombres homosexuales en Guatemala, donde determinó que de la positividad de anticuerpos contra CMV, utilizando el método inmunológico de Enzima Inmuno Ensayo (ELISA), fue del 85 %. Así también, que el grupo etario más afectado fue el comprendido entre los 21 a 30 años de edad.²

En 2003, Juárez reportó una prevalencia del 22 % de anticuerpos IgM para CMV y del 97 % para IgG en 373 donadores que asistieron al Banco de Sangre del Hospital General San Juan de Dios, demostrando la alta prevalencia de anticuerpos contra CMV que se evidenció en la población guatemalteca.⁴

López, determinó en su estudio realizado en la consulta externa de Infectología pediátrica del Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS), que los lactantes de 3 a 6 meses representan el grupo etario con la tasa más alta de infección por CMV, siendo positivos para IgG en un 72 % y para IgM en un 31 %.⁵

Estas diferencias pueden explicarse por el hecho de que los participantes pertenecían a grupos específicos, que pueden no ser representativos de la población general guatemalteca.

1.4. Manifestaciones clínicas

En general, las manifestaciones clínicas dependen del individuo y varían según la edad, vía de transmisión y la competencia inmunitaria individual.

1.4.1. Infección congénita

Las tasas de CMV congénito se han estimado entre 0.4 % y 6.0 % y varían según la seroprevalencia materna de CMV y el diseño del estudio.⁴⁷

Aproximadamente el 15 % de los mortinatos presentan infección por citomegalovirus. Las manifestaciones más frecuentes (60 a 80 % de los casos) son petequias, hepatoesplenomegalia e ictericia. En 30 a 50 % se encuentra microcefalia con o sin calcificaciones cerebrales, retraso del crecimiento intrauterino y premadurez. Con menor frecuencia, hay hernias inguinales y coriorretinitis.¹⁸

La infección congénita no siempre se manifiesta clínicamente al nacimiento. Un 5-25 % de los lactantes asintomáticos, presentan alteraciones psicomotoras, auditivas, oculares o dentales importantes durante la etapa de su crecimiento y desarrollo.^{20,48}

Los fetos se infectan con el virus a través de la sangre de la madre que pasa por el cordón umbilical o por el ascenso del virus a través del cuello uterino. Debido a que las altas cargas virales se eliminan tanto en la orina como en la saliva en los bebés con CMV, se ha demostrado que ambos sitios son confiables para el diagnóstico de CMV en recién nacidos, el cual es recomendable realizar durante las primeras tres semanas de vida.¹⁸

1.4.2. Infección perinatal

El citomegalovirus es una de las principales causas de infecciones congénitas en todo el mundo, que ocurre en el 0.2 % - 6.1 % de los nacimientos vivos. Posee una prevalencia aproximada de 7 por 1000 nacimientos, aproximadamente la mitad de los lactantes infectados por CMV, detectable al nacimiento, están destinados a desarrollar alteraciones significativas durante el periodo de crecimiento.⁴⁹⁻⁵⁰

Lopez AS, Lanzieri TM, Claussen AH, Vinson SS, Turcich MR, Iovino IR, et al, evaluaron sistemáticamente a los niños con CMV asintomático y midieron sus resultados cognitivos y su rendimiento académico hasta los 18 años de edad. Informando que los niños asintomáticos que tenían una audición normal antes de los 2 años no tenían diferencias en su coeficiente intelectual, vocabulario o puntajes académicos durante la infancia en comparación con los controles normales, en contraste, entre los niños asintomáticos que desarrollaron pérdida auditiva neurosensorial a los 2 años, las puntuaciones de inteligencia y vocabulario receptivo fueron más bajas en comparación con los controles normales.⁵¹

En Guatemala, el 98 % de las mujeres embarazadas son portadoras del CMV. Por lo que el recién nacido puede adquirir el CMV durante el parto al atravesar el canal vaginal o por contacto postnatal con la leche o secreciones maternas. La mayor parte de los lactantes permanecen asintomáticos.⁵²

1.4.3. Mononucleosis por CMV

La mononucleosis por CMV es una de las manifestaciones clínicas más frecuentes en los pacientes inmunocompetentes después del periodo neonatal. Aunque este síndrome aparece a cualquier edad, es más frecuente en adultos jóvenes sexualmente activos. Un estudio realizado en el Hospital de Queen Mary de Hong Kong, determinó que la susceptibilidad al CMV ha ido en aumento en el transcurso del tiempo y la seroprevalencia mayor reportada es en los jóvenes por lo que ha resultado en un aumento de la incidencia de mononucleosis por CMV.⁵³

El proceso se caracteriza por una fiebre alta prolongada, acompañada de malestar general como mialgias, cefalea, escalofríos. En la mononucleosis producida por el virus Epstein-Barr se produce faringitis exudativa y la adenopatía del cuello uterino, las cuales son raras en la mononucleosis causada por CMV. La mayoría de los enfermos se recuperan sin secuelas.⁹

1.4.4. Infección en un hospedador inmunodeprimido

El CMV es un germen infeccioso oportunista destacado. En los años ochenta y a inicios de los años noventa, era la principal causa de muerte en receptores de trasplantes y de ceguera permanente en los pacientes con SIDA, pero aún en la actualidad, la infección por CMV sigue ocasionando una importante morbilidad en estos pacientes.²⁰

En los pacientes inmunodeprimidos provoca una enfermedad primaria o recurrente. Se ha relacionado con el fracaso de un gran número de trasplantes de riñón. El órgano trasplantado constituye ser un blanco susceptible a la infección por CMV; por tanto, después de un trasplante de pulmón se observa neumonitis, después de un trasplante hepático se observa hepatitis, en ambos casos por CMV.⁹

Se ha estudiado que la persistencia del CMV es un impulsor de la inmunosenescencia en humanos. Especialmente en los ancianos, la infección por CMV a largo plazo conduce a un aumento rápido del número de células T específicas de CMV.⁵⁴

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) precipita, determinado por el recuento de células T CD4+, a los pacientes a desarrollar una variedad de infecciones oportunistas graves causadas por parásitos, hongos, virus y/o bacterias. El CMV es un patógeno importante en estos pacientes, en quienes causa retinitis o infección diseminada, principalmente cuando el recuento de linfocitos T CD4+ está por debajo de 50 a 100 mm³. Conforme ha mejorado el tratamiento contra el VIH, también ha disminuido la incidencia de infecciones graves por CMV (como la retinitis) sin embargo, sigue siendo aún un problema de salud en los países no desarrollados. La retinitis causada por este virus representa un 28.6 % de las enfermedades oftalmológicas de los pacientes VIH/SIDA.^{9,20}

La retinitis por CMV es una causa importante de ceguera en los enfermos inmunocomprometidos, particularmente en los pacientes con SIDA fase avanzada. Para reconocer las lesiones iniciales en la retina, debemos de conocer como el CMV migra hacia ese lugar, detalles en los siguientes capítulos, sin embargo, estas consisten en pequeñas zonas blancas y opacas de necrosis granulosa que se extienden centrífugamente y que después se acompaña de hemorragias, revestimiento vascular y edema retiniano a menudo, estas lesiones están confinadas en la periferia retiniana, fuera de la vista del oftalmoscopio directo.⁹

1.5. Aislamiento y diagnóstico

Se necesitan pruebas de laboratorio para diagnosticar el CMV ya que, la infección por este virus no se puede establecer de forma fiable solo por el cuadro clínico, además, por la alta prevalencia de enfermedad asintomática. Entre los métodos diagnósticos utilizados se encuentra el aislamiento o detección de antígenos de ADN del CMV, serología, la histopatología, el cultivo viral y pruebas cuantitativas de ácidos nucleicos (QNAT). Las muestras clínicas que se han empleado para estos estudios son: suero, sangre completa, orina, saliva, plasma, lavado bronco alveolar, líquido cefalorraquídeo y tejidos.²⁰

1.5.1. Histopatología

La característica histológica que distingue la infección por CMV de otros virus es la célula citomegálica, la cual es de dos a cuatro veces mayor que las células circundantes (25 a 35 μm de diámetro) y a menudo tiene un cuerpo de inclusión intranucleares de 8 a 10 μm de ubicación central; con la tinción de hematoxilina-eosina (H-E) estos cuerpos de inclusión intranuclear son de carácter basófilo denso, rodeadas de un halo claro, dándoles aspecto de “ojos de lechuza”.⁹

Estas células infectadas, con la característica de presentar un cuerpo de inclusión nuclear basófilo, se pueden encontrar en cualquier tejido del cuerpo y en la orina. Aparte de observarse con facilidad con la tinción de H-E también se observan mediante la tinción de Papanicolaou.¹⁸

1.5.2. Cultivo viral

El CMV crece solamente en cultivos celulares de fibroblastos diploides, por lo que el tiempo de espera es entre 4 a 6 semanas. Sin embargo, el aislamiento del virus en las secreciones de sujetos inmunodeprimidos, que normalmente suelen presentar títulos elevados del virus, es muy fiable. En la actualidad, esta técnica es poco utilizada ya que el tiempo de espera se puede optimizar al centrifugar la muestra del paciente.¹⁸⁻²⁰

1.5.3. Aislamiento o detección de antígenos o ADN del CM

La prueba se basa en el empleo de anticuerpos monoclonales para detectar la proteína viral del tegumento pp65, mediante pruebas de inmunofluorescencia. Se ha usado ampliamente por su rapidez y mayor sensibilidad que los cultivos celulares.¹⁸⁻²⁰

1.5.4. Prueba cuantitativa de ácidos nucleicos

El ADN de CMV tiene algunas regiones homólogas al ADN humano que hay que tener en cuenta a la hora de diseñar técnicas diagnósticas de laboratorio como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR).¹⁸

Esta técnica es la más empleada para cuantificar al CMV en muestras por lo que la convierte en el método de elección diagnóstico. Por ejemplo, para el diagnóstico prenatal de infección congénita, el método de elección es la PCR cuantitativa en líquido amniótico, estando indicada si se ha producido primoinfección durante el embarazo (seroconversión, IgM, IgG, baja avidéz).¹⁸⁻²⁰

La QNAT permite pronosticar el riesgo de que la enfermedad avance, principalmente en hospedadores inmunodeprimidos. En pacientes VIH que inician tratamiento con TARGA y linfocitos CD4+ <50 mm³, la detección, tanto cualitativa como cuantitativa, de ADN CMV ha demostrado ser uno de los mejores predictores de riesgo de retinitis, recomendándose su determinación cada 2 meses con esta finalidad.²⁰

1.5.5. Serología

La seroconversión permite detectar anticuerpos anti-CMV. Las técnicas mejor utilizadas son: las inmunoenzimáticas (ELISA), inmunofluorescencia indirecta, fijación del complemento y aglutinación en látex.²⁰

Sin embargo, los anticuerpos IgG anti-CMV elevados no suelen ser detectables hasta el primer mes después de la infección primaria. La detección de IgM específica de CMV es a veces utilizada para diagnosticar las infecciones recientes o activas, se detecta en las primeras dos semanas después de la aparición de signos y síntomas y puede persistir hasta 4 o 6 meses después; en muchas ocasiones, la IgM da lugar a resultados falsos positivos. Estos anticuerpos nos ayudan a determinar el status serológico de los pacientes.¹⁸⁻²⁰

1.6. Tratamiento farmacológico

Antes de 1989 no se disponía de ningún tratamiento adecuado contra el CMV. Se utilizaba aciclovir para el tratamiento de infecciones causadas por virus del herpes simple, pero se observó que poseía escasa actividad frente al CMV.⁵⁵

El tratamiento puede ser sistémico, local o una combinación de ambos. Actualmente existen cuatro medicamentos aprobados por *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) para la terapéutica de infección por CMV: ganciclovir, valganciclovir, cidofovir y foscarnet.⁹

Estos actúan inhibiendo la ADN-polimerasa del virus, por lo que se han descrito como eficaces. Otro fármaco, el valaciclovir, parece retrasar el tiempo hasta la progresión de la retinitis en pacientes con retinitis por CMV. En la actualidad, los fármacos de elección para el tratamiento de la enfermedad por citomegalovirus son el ganciclovir intravenoso (IV) y el valganciclovir oral (PO).⁹

1.6.1. Ganciclovir

Químicamente hablando, el ganciclovir es un análogo nucleosídico guanínico acíclico semejante en su estructura al aciclovir. Muestra actividad inhibidora contra todos los virus herpéticos, pero es en especial activo contra el CMV. Tras la conversión intracelular por acción de una fosfotransferasa viral codificada por la región génica UL97 del CMV, el trifosfato de ganciclovir es un inhibidor selectivo de la ADN polimerasa del CMV. Los pacientes con SIDA que han recibieron este fármaco para tratamiento de la retinitis o colitis por CMV, indicaron una tasa de respuesta del 70-90 %. La resistencia al ganciclovir aumenta con la duración del uso; el CMV se puede tornar resistente al ganciclovir por uno de dos mecanismos: disminución de la fosforilación del ganciclovir en el interior de la célula a causa de mutaciones en la fosfotransferasa viral codificada en el gen UL97 y mutaciones en el ADN polimerasa del virus.^{55,56}

Es eficaz también para la supresión a largo plazo de la retinitis por CMV en enfermos con mala respuesta inmunitaria. En la retinitis por CMV, el tratamiento de inducción (5mg/kg IV cada 12 h por 10 a 21 días) se acompaña de mejoría o estabilización en cerca del 85 % de los pacientes. El tratamiento inicial debe de ser seguido por un régimen de mantenimiento oral (1 gr cada 8 h) que ayuda a suprimir la retinitis, pero ha sido sustituido en la práctica por el valganciclovir oral. Así mismo, este fármaco se ha utilizado como profilaxis y tratamiento presintomático de infecciones por CMV en individuos sometidos a trasplante.^{9,55}

Las concentraciones que inhiben las células progenitoras de la medula ósea son similares a las que inhiben la replicación de CMV, dato que permite anticipar el mayor efecto secundario de este fármaco, la mielo supresión; otro efecto adverso frecuente es la neutropenia, la cual se puede corregir con la administración de un estimulador de colonias de granulocitos obtenidos por bioingeniería (filgrastim o lenosgrastrim).⁵⁵

1.6.2. Valganciclovir

El valganciclovir es el profármaco éster L-valílico del ganciclovir. Se administra por vía oral y se metaboliza rápidamente hasta formar ganciclovir en el tejido intestinal y el hígado. La biodisponibilidad del valganciclovir aumenta al ser administrado con alimentos. Las dosis altas de valganciclovir oral, generan exposiciones al ganciclovir similares a las de administración intravenosa.⁵⁵⁻⁵⁶

La dosis de 900 mg de valganciclovir oral dos veces al día por 21 días, es similar a la administración intravenosa del ganciclovir para el control inicial, y 900 mg al día para la supresión sostenida de la enfermedad por CMV. Entre los efectos adversos que acompañan a la

administración de este fármaco se mencionan la cefalea y los trastornos gastrointestinales (como náuseas, dolor y diarrea).^{9,55}

1.6.3. Cidofovir

El cidofovir es un análogo nucleotídico de la citosina que tiene una elevada actividad antiviral frente al CMV in vitro. Inhibe las cepas de CMV resistentes a ganciclovir con mutaciones UL97, pero no las que tienen mutaciones de la ADN polimerasa. De manera sinérgica, el cidofovir inhibe la replicación de CMV en combinación con ganciclovir o foscarnet. El mecanismo de acción del fármaco es inhibir la síntesis de ADN del CMV al retrasar y con el tiempo terminar la elongación en la cadena.^{55,56}

Posee una semivida intracelular prolongada que permite su administración intravenosa intermitente, es decir, una vez por semana. La dosis máxima tolerada es de 5 mg/kg semanales por vía intravenosa. Esta dosis se administra semanalmente durante 2 semanas como tratamiento de inducción, y luego una vez cada 2 semanas. El cidofovir ha de administrarse con hidratación y con probenecid oral antes de cada dosis intravenosa para evitar la toxicidad renal; aunque, se acompaña con molestias gastrointestinales, síntomas generales y reacciones de hipersensibilidad como fiebre, erupción y, en contadas ocasiones, manifestaciones anafilactoides.^{9,55} El principal efecto tóxico del cidofovir, la nefrotoxicidad, se debe a su absorción por las células del túbulo contorneado proximal. Otros efectos secundarios frecuentes son: fiebre, alopecia, erupción cutánea, tos, disnea y daño ocular y digestivo.⁵⁵

1.6.4. Foscarnet

El foscarnet (fosfonoformato sódico) inhibe la síntesis del ácido nucleico viral al interactuar de manera directa con la ADN polimerasa del virus o la retrotranscriptasa del VIH. Este fármaco no precisa fosforilación para ser activado por lo que también es eficaz contra cepas resistentes al ganciclovir.^{55,56}

La utilización de este fármaco debe evitarse en los casos en los que no pueda tolerarse una sobrecarga de sal, como en las cardiopatías. La dosis para la retinitis por CMV en enfermos con SIDA y régimen de inducción aprobado es de 60 mg/kg intravenoso tres veces al día durante dos semanas, o de 90 mg/kg dos veces al día durante 14 a 21 días, seguido de la fase de mantenimiento a largo plazo con 90-120 mg/kg todos los días en una sola toma.^{9,55}

El foscarnet se asocia a nefrotoxicidad y toxicidad metabólica significativas. La insuficiencia renal, la hipomagnesemia y la hipofosfatemia son consecuencias graves del tratamiento con foscarnet que se pueden prevenir de forma eficaz mediante el control estrecho

de las concentraciones séricas de creatinina y con la administración por vía oral de suplementos de magnesio, calcio y fosfato.⁵⁵

Otros efectos secundarios señalados son erupciones generalizadas, náuseas o vómitos, fiebre, leucopenia, anemia, anomalías en pruebas de función hepática, cambios electrográficos, úlceras dolorosas en genitales y tromboflebitis que surge por la venoclisis.⁵⁵

Este fármaco se utiliza con mayor frecuencia después del trasplante de células madre que en otras situaciones para evitar los efectos mielo supresores del ganciclovir; en general, las cepas de CMV resistentes al ganciclovir siguen siendo sensibles al foscarnet.⁹

1.6.5. Agentes experimentales

En la actualidad la industria farmacéutica sigue investigando nuevos compuestos anti-CMV que reduzcan los efectos secundarios de los fármacos disponibles actualmente. El agente que se encuentra bajo investigación subclínica para infecciones por CMV y adenovirus es el brincidofovir.^{55,56}

Por lo anterior expuesto, al conocer las generalidades del citomegalovirus y comprender los mecanismos fisiopatológicos de la probabilidad de causar enfermedad en diferentes tipos de poblaciones, es necesario conocer como puede provocar retinitis por lo que, en el siguiente capítulo se expondrá la retinitis por citomegalovirus en los pacientes con supresión inmune como lo son, los pacientes con VIH.

CAPITULO 2. RETINITIS POR CITOMEGALOVIRUS

SUMARIO

- Patogenia
- Epidemiología
- Manifestaciones clínicas retinianas
- Diagnóstico y tratamiento
- Pronóstico y complicaciones

La era del SIDA comenzó en 1981 cuando un grupo de cinco hombres homosexuales desarrollaron infecciones oportunistas inusuales (neumonía por pneumocystis, candidiasis e infecciones por CMV). Durante los años posteriores, las anomalías en la retina se identificaron como los hallazgos oculares más significativos, siendo la retinitis por CMV la razón más común de la pérdida de la visión en estos pacientes. La introducción de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) en 1996 ha traído muchos beneficios como la disminución de la tasa de mortalidad en los pacientes VIH/SIDA, la baja incidencia de la enfermedad y la alteración de la historia natural de muchas enfermedades oportunistas, particularmente, de la infección por CMV.⁵⁶

Y aunque suene comprensible el término retinitis por citomegalovirus, (Jule Arana R. Unidad Nacional de Oftalmología, comunicación personal, 19 de julio de 2020 ha señalado que, la definición es una inflamación necrotizante de espesor total de la retina que es ocasionada, en los pacientes con VIH, por un virus oportunista, siendo este, el CMV).

2.1. Patogenia

El CMV es conocido por ser un virus neurotrópico, con tendencia a infectar el tejido neural y retina, en los pacientes con un sistema inmune debilitado, logra llegar a la retina por medio de la vía hemática. CMV tiene el potencial de involucrar y rápidamente dañar la mácula y el disco óptico, para causar desprendimientos de retina, y para provocar discapacidad visual y, en última instancia, ceguera.⁵⁷

El virus infecta las células endoteliales vasculares y de célula en célula, produce su transmisión a toda la retina. El virus logra alcanzar las células gliales y el epitelio pigmentario provocando destrucción necrótica de todas las capas de la retina. La retinitis por CMV ocurre en pacientes en los que la respuesta primaria de células T ha fallado o tiene problemas en actuar frente al virus, como sucede en los pacientes infectados por VIH/SIDA. En pacientes no tratados con SIDA, la historia natural de la retinitis por CMV es lenta pero razonablemente progresiva,

causando una retinitis necrotizante en 3 a 6 meses. La zona de retinitis avanza a una velocidad de 750 micras o medio diámetro del disco cada 3 semanas.⁵⁷

2.2. Epidemiología

La retinitis por citomegalovirus es una enfermedad grave que amenaza la visión, siendo la infección oportunista ocular más común en pacientes VIH/SIDA y la principal causa de ceguera en este grupo. Los problemas oftalmológicos ocurren hasta en un 50 % de los sujetos con infección por VIH avanzado. La infección primaria por CMV es un prerrequisito para desarrollar retinitis por CMV.⁹

No es sorprendente que la enfermedad ocular en pacientes infectados con VIH haya cambiado en las últimas tres décadas con la ampliación global de las pruebas de VIH y los programas de tratamiento. El uso de TARGA se ha asociado a un cambio en la patología ocular infecciosa en los pacientes con VIH, por ejemplo, Estados Unidos reportó una disminución del 95 % de los casos de retinitis por CMV; este patrón también fue informado en otros países. Un estudio en Alemania informó la disminución del 90 % de la enfermedad por CMV después de la introducción del TARGA, así como Italia y China. En los años 2015 a 2016 se examinaron en la India 50 mujeres seropositivas (con un recuento medio de CD4+ de 495 mm³ quienes estaban bajo un régimen de tratamiento anti VIH con tres medicaciones (dos inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa más un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa). El 20 % de ellas, al someterse a dilatación midriática, presentaron compromiso oftálmico, pero no encontraron un solo caso de retinitis por CMV en los 100 ojos examinados. Sin embargo, en otras poblaciones, se ha mostrado que no existe diferencia significativa de la prevalencia de retinitis por CMV en la era pre-TARGA y era TARGA.⁵⁸⁻⁶⁰

La prevalencia de retinitis por citomegalovirus en los pacientes VIH se ve reflejada en varios estudios. Un estudio retrospectivo realizado en la Clínica de Oftalmología del Hospital Universitario de Ostrava documentó que un 13 % de los pacientes con VIH, presentaron manifestaciones oculares de retinitis por CMV. En Cuba, un estudio caracterizando las enfermedades oftalmológicas en pacientes con VIH/SIDA determinó que la retinitis por CMV (28.6 %) es una de las mayores causas de deterioro visual en estos pacientes.⁶¹⁻⁶²

En el año 1996, Guatemala reporta los primeros datos a través de una tesis de postgrado de oftalmología de la Universidad de San Carlos de Guatemala la cual se titula “Las Manifestaciones Oculares en Pacientes VIH/SIDA y su Relación con el Estado Clínico de la Enfermedad”, siendo un estudio prospectivo y descriptivo por un periodo de 5 meses, donde se examinaron 57 pacientes que fueron referidos del hospital Roosevelt y Hospital San Juan de Dios

a la Clínica de Retina del Hospital Roosevelt, con la única condición de que fueran seropositivos. Al realizarles el examen oftalmológico completo, observaron que, el 68 % de los pacientes presentaron uno o más síntomas oculares y que, dentro de la evaluación del segmento posterior, la retinitis por citomegalovirus (12.28 %) fue uno de los hallazgos más frecuentes.¹¹

Un estudio reciente en Guatemala, una tesis de postgrado realizada en la clínica de enfermedades infecciosas del Hospital Roosevelt en el año 2018, identificaron que la incidencia de las lesiones por citomegalovirus en los pacientes con VIH/SIDA fue del 8.8 %.¹²

2.3. Manifestaciones clínicas retinianas

Los problemas oftalmológicos ocurren en un 100 % de los sujetos con infección por VIH avanzado; los más comunes son las retinopatías no infecciosas seguido de la retinitis por CMV y el sarcoma de Kaposi a nivel conjuntival.⁹

Los pacientes con infección activa por CMV suelen poseer síntomas sistémicos como fiebre, artralgia, neumonitis, retinitis o hepato-esplenomegalia. Por lo que, un paciente con retinitis por CMV debe de ser evaluados por enfermedad sistémica.⁹

El virus al alcanzar la retina causa una retinitis necrotizante de progresión lenta que puede afectar el polo posterior, la periferia, o ambos, y puede ser de presentación unilateral o bilateral. Las áreas retinianas involucradas consisten en puntos blancos granulares múltiples con diferentes cantidades de hemorragia, la cual puede estar presente dentro del área necrótica o a lo largo del borde de la lesión y lesiones tipo *frosted Branch* y *pizza-pie*.⁷

Este trastorno tiene tres formas clínicas de presentación al momento de realizar una fundoscopia indirecta bajo dilatación ocular: 1) Hemorragia Fulminante, que usualmente se extiende sobre las arcadas de la vasculatura mayor de la retina posterior (Fig. 2.1). 2) Forma perivascular: descrita a menudo como una variante de "*frosted Branch angiitis*" (Fig. 2.2) 3) Forma indolente granular: encontrándose con mayor frecuencia en la periferia retiniana con poca o ninguna necrosis y hemorragia (Fig. 2.3). Sin terapia antirretroviral, la infiltración a la retina por CMV progresa lentamente, 0.2 mm/semana, completando la destrucción de esta en 3 a 6 meses.^{7,57}

Figura 2.1
Aspecto clínico de la retinitis por CMV



Infiltraciones retinianas esponjosas, densas, confluentes blancas, múltiples hemorragias retinianas y perivasculitis.

Figura 2.2
Aspecto clínico de la retinitis por CMV



Frosted Branch angiitis

Fig. 2.3
Aspecto clínico de la retinitis por CMV



Lesiones granulares, menos opacas.

Fuente: tomadas con autorización de Foster S, en Diagnosis and Treatment of Uveitis. 2ed 2013.

Al inicio los pacientes pueden manifestar visión borrosa, disminución de la agudeza visual, fotopsias, estocomas, miodesopsias “cuerpos flotantes” y fotofobia, pero dependiendo del lugar de afectación retiniana, puede ser incluso asintomática, por lo que, sin detección temprana, puede provocar daño en la mácula o el nervio óptico hasta progresar a un desprendimiento de retina y causar ceguera; siendo la razón por la cual es importante la revisión oftalmológica de los pacientes VIH/SIDA.^{9,57}

2.4. Diagnóstico y tratamiento

Al ser una enfermedad oportunista común que afecta a los pacientes con VIH/SIDA, se debe de sospechar retinitis por CMV cuando el conteo de CD4+ sea menor a 50 mm³. El diagnóstico usualmente se realiza por medio de la clínica donde un oftalmólogo realiza el examen de fondo de ojo bajo dilatación pupilar y por medio de fundoscopia indirecta. Existen otros exámenes que se pueden realizar para respaldar el diagnóstico como el análisis de PCR del humor vítreo o acuoso con el suero sanguíneo (Coeficiente Goldmann-Witmer) y la perimetría entrópica que posee una sensibilidad por arriba del 90 %.⁷

(Deutschmann Villatoro S. Unidad Nacional de Oftalmología, comunicación personal, 19 de julio de 2020 menciona que el cuadro clínico es muy característico de la patología en los pacientes con VIH/SIDA. En todos los casos se prefiere solicitar fotografías de color de fondo de ojo y conteo de CD4+ para la evolución del paciente).

Para los pacientes que no toman tratamiento antirretroviral, una de las primeras consideraciones es iniciar TARGA, si esta falla, se debe considerar cambiar los medicamentos. Los pacientes con retinitis por CMV deben de ser tratados bajo un equipo multidisciplinario donde se incluya al oftalmólogo y especialistas en enfermedades infecciosas. El tratamiento anti-CMV (sistémico o intravítreo) debe de ser iniciado de la mejor manera posible.⁷

La siguiente sección analizará las recomendaciones para la detección, el diagnóstico y la prevención de la retinitis por CMV en los pacientes con VIH/SIDA en países desarrollados y en vías de desarrollo. Estas recomendaciones se basan en las pautas de tratamiento que utilizan distintos países.

2.4.1. Protocolos en países desarrollados

La Sociedad Clínica Europea del SIDA (EACS) producen las directrices europeas para el tratamiento de personas que viven con VIH en Europa. El diagnóstico de retinitis por CMV es por el aspecto clínico de las lesiones típicas en la retina y respuesta al tratamiento, opcionalmente, se puede utilizar la PCR del humor vítreo y acuoso. Mencionan dos condiciones para iniciar tratamiento: el primero, retinitis con lesiones de peligro inmediato para la visión donde recomiendan ganciclovir 5 mg/kg IV dos veces al día o foscarnet 90 mg/kg IV dos veces al día, el segundo trata para lesiones pequeñas en la periferia de la retina donde se puede utilizar el valganciclovir 900 mg PO dos veces al día o foscarnet 90 mg/kg IV dos veces al día. Este tratamiento se detiene si al cabo de 3 meses el CMV es indetectable y/o el recuento de CD4 es mayor a 100 mm³.⁶³

En Alemania, el riesgo de una reactivación por CMV aumenta cuando el recuento de CD4 es $<100 \text{ mm}^3$. Los pacientes con manifestaciones por CMV deben de iniciar TARGA inmediatamente. Se hace énfasis en que una terapia local por sí sola no brinda protección contra la diseminación de la infección en el ojo contralateral y otros órganos. Para la terapia se utilizan los cuatro fármacos conocidos anti-CMV, la primera opción es el ganciclovir 5 mg/kg IV dos veces al día o foscarnet 90 mg/kg IV dos veces al día por 3 meses, para la terapia de mantenimiento se utiliza como primera opción el valganciclovir 450 mg PO dos veces al día hasta que el conteo de CD4 sea $>100 \text{ mm}^3$ durante 6 meses.⁶⁴

Los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC por sus siglas en inglés) para el diagnóstico de retinitis por CMV recomiendan detectar el ADN de CMV en el humor vítreo ya que está presente en alrededor del 80 % de los casos. La retinitis por CMV generalmente se diagnostica con base en el reconocimiento de los cambios retinianos característicos observados a través de una pupila dilatada durante un examen oftalmoscópico realizado por un oftalmólogo experimentado; el diagnóstico en ese entorno tiene un valor predictivo positivo del 95 %.⁶⁵

El valganciclovir oral, ganciclovir intravenoso seguido de valganciclovir oral, foscarnet y cidofovir IV son los tratamientos efectivos para la retinitis por CMV. El implante de ganciclovir que dura aproximadamente 6 meses liberando el medicamento de forma sostenida también es efectivo, pero ya no se fabrica, en su ausencia, los médicos optan por usar inyecciones intravítreas de ganciclovir o foscarnet junto con valganciclovir oral; las inyecciones entregan inmediatamente altas concentraciones de la droga al ojo mientras que las concentraciones en el estado estacionario se logran con medicamentos sistémicos. La terapia inicial se divide en dos dependiendo de las lesiones que se encuentren al realizar el fondo de ojo. La terapia preferida es utilizar inyecciones vítreas de ganciclovir (2 mg /inyección) o foscarnet (2.4 mg/inyección) durante 1 a 4 dosis durante un periodo de 7 a 10 días para proporcionar niveles intraoculares más altos y un control más rápido de la infección, a esto se le añade valganciclovir 900 mg PO dos veces al día durante 14 a 21 días, luego 900 mg una vez al día.⁶⁵

2.4.2. Protocolos en países de vías de desarrollo

En el Perú, el criterio diagnóstico es clínico con especial atención al estudio de fondo de ojo. La angiografía con fluoresceína, en los casos de coriorretinitis, puede ser de gran ayuda para diagnósticos diferenciales. Mencionan que los pacientes VIH con valores de CD4+ menores a 200 mm^3 deben de llevar un control oftalmológico periódico. El paciente con cuadro de retinitis por CMV recibe Foscarnet 90 a 120 mg/kg por vía oral cada 12 horas durante 14 a 21 días, seguido de la dosis de mantenimiento de por vida y/o el uso de implante intraocular de liberación de ganciclovir cada 6 meses con o sin ganciclovir 1 gramo oral tres veces al día.⁶⁶

México utiliza valganciclovir 900 mg oral cada 24 horas y/o un implante de ganciclovir que puede ser reemplazado cada 6 a 8 meses, sin embargo, si los niveles de CD4 se mantienen por debajo de 100 mm^3 se debe añadir valganciclovir (dosis anterior) hasta la recuperación inmune. Los pacientes deben de ser evaluados cada 3 a 6 meses para realizar conteo de CD4+ ya que, si estos están por arriba de 100 mm^3 , se puede suspender la profilaxis, aunque, solamente puede ser discontinuada después de consultar con un oftalmólogo y se aconseja dar seguimiento para evitar futuras recaídas.⁶⁷

En Guatemala para los pacientes con VIH, al poseer un diagnóstico presuntivo de retinitis por citomegalovirus y un conteo de CD4+ $< 50 \text{ mm}^3$, se les inicia tratamiento con ganciclovir 5 mg/kg/dosis IV cada 12 horas por 14 a 21 días; estos casos deben de ser referidos a la Unidad Nacional de Oftalmología del Hospital Roosevelt para aplicación intravítrea 2 a 3 veces por semana. El otro medicamento que se menciona es el uso de valganciclovir, sin embargo, no está disponible en el país.⁶⁸

(Jule Arana R. Unidad Nacional de Oftalmología, comunicación personal, 19 de julio de 2020 ha señalado que, existen dos tipos de pacientes a quienes se les debe de realizar tamizaje de fondo de ojo para prevenir la retinitis por citomegalovirus, los pacientes con VIH y los pacientes con terapia inmunosupresora. Es importante revisar el conteo de CD4+, la carga viral e indagar sobre infecciones oportunistas previo a realizar la evaluación clínica. Sobre el protocolo que utilizan del manejo para los pacientes, utilizan ganciclovir intravítreo, el cual debe de ser colocado en la clínica de Retina por los profesionales; se aplica en dos fases, la primera siendo de inducción, dos dosis de 2 mg cada semana durante 2-3 semanas, y la segunda fase, de mantenimiento aplicando una dosis de 2 mg cada semana. El mayor efecto reportado se asocia a la inyección per se, siendo estos: hemorragia subconjuntival y aumento transitorio de la presión intraocular. En menor frecuencia, pero con relevancia podrían ser la endoftalmitis y el desprendimiento de retina).

(Deutschmann Villatoro S. Unidad Nacional de Oftalmología, comunicación personal, 19 de julio de 2020 hace referencia a la guía de manejo que utiliza la clínica de retina de la Unidad Nacional de Oftalmología para la evaluación, tratamiento y seguimiento de los pacientes).

2.5. Pronóstico y complicaciones

Luego del inicio del tratamiento antirretroviral eficaz puede notarse empeoramiento paradójico de la infección por CMV. Este puede ocurrir en semanas o meses luego de haber iniciado TARGA en los pacientes con conteos de CD4+ $< 50 \text{ mm}^3$ el cual se conoce como, síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria (IRIS); es decir, la inflamación en sitios de

infecciones oportunistas es común y está relacionado con la recuperación de la inmunidad dada por la terapia antirretroviral. Este síndrome se ha descrito en el ojo como “vitritis de recuperación inmune” o “uveítis de recuperación inmune” (IRU).^{7,9}

La tasa de incidencia de este fenómeno ha variado, con informes de 0.11 a 0.83 por persona-año en pacientes con retinitis por CMV respondedoras a TARGA. Yeo TK, Wong EP, Agrawal R, Teoh SC, informó la frecuencia de IRU en 50.9 % de 30 pacientes. El tratamiento con inyecciones intravítreas con cidofovir son un factor de riesgo para desarrollar dicho síndrome.⁶⁹

Los pacientes con IRU muestran signos de inflamación como iritis, vitritis, edema macular y formación de membrana epirretiniana. También se ha reportado cataratas, neovascularizaciones retiniales y del disco óptico, panuveítis con hipopión y glaucoma de ángulo cerrado uveítico con sinequia posterior.⁷

El tratamiento anti-CMV puede suspenderse cuando se cumplen los siguientes criterios:⁵⁷

1. La retinitis por CMV está completamente inactiva
2. El paciente está en tratamiento antirretroviral con un recuento de CD4 >100 mm³ o haya aumentado 50 mm³ células por arriba del conteo basal.
3. El paciente ha recibido al menos tres meses de tratamiento anti-CMV.

(Jule Arana R. Unidad Nacional de Oftalmología, comunicación personal, 19 de julio de 2020 ha señalado que, al iniciar tratamiento en los pacientes afectados, el seguimiento que se hace es semanal y solo se suspende tratamiento cuando: 1) Por lo menos cumplió con TARGA 18 meses. 2) El conteo de CD4+ >100 mm³ por lo menos, tres meses. 3) Se evidencie una retinitis quiescente con intervalo prolongado sin recaídas).

Por lo anterior expuesto en este capítulo, es necesario conocer los factores de riesgo que poseen los pacientes con VIH/SIDA que logran provocar o condicionarlos a coinfectarse con el citomegalovirus y, por ende, a padecer de retinitis por citomegalovirus por lo que, el siguiente capítulo mencionará los factores clínicos y de laboratorio del VIH asociados a esta infección oportunista.

CAPÍTULO 3. FACTORES DE RIESGO DEL VIH/SIDA PARA DESARROLLAR RETINITIS POR CITOMEGALOVIRUS

SUMARIO

- VIH/SIDA
- Factores de riesgo para retinitis por CMV en VIH

Previo a hablar sobre los diferentes factores de riesgo estudiados en diferentes poblaciones en pacientes con VIH, se mencionará de forma breve la fisiopatología del VIH, cómo se produce la infección y cómo reacciona el sistema inmunitario de un paciente con esta patología ante la coinfección por el CMV ya que, se ha demostrado que la coinfección *in vivo* o *in vitro* con una gama de virus, como el CMV, puede aumentar la expresión del VIH.⁹

3.1. VIH/SIDA

El VIH es un miembro del subgrupo de lentivirus de la familia “*retroviridae*” caracterizado por ser parásito intracelular obligatorio; a diferencia de otros retrovirus, los lentivirus son no encógenos, pero se caracterizan por un largo periodo de latencia entre el tiempo de la infección y la enfermedad clínica. Existen dos tipos de lentivirus que han sido bien estudiados por causar la infección del VIH/SIDA, siendo: VIH-1 y VIH-2. El VIH-1, después de entrar al organismo, ya sea por sangre infectada, semen o secreciones vaginales, invade de manera preferencial a los linfocitos colaboradores (T CD4+) y así logran suprimir el sistema inmunitario del huésped. Se menciona que el signo cardinal de la infección por VIH es el agotamiento del número de estos linfocitos quienes son los encargados de inducir de manera directa o indirecta, un amplio conjunto de funciones de células linfoides y no linfoides, como la activación de los macrófagos, estimular la activación de los linfocitos citolíticos naturales y células B; por lo que la disfunción de estas células provoca consecuencias devastadoras para el huésped.^{9,18}

3.1.1. Epidemiología

Se le considera una de las infecciones más destacadas a nivel mundial y de importancia socioeconómica desde hace aproximadamente 40 años donde los primeros casos de Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) se dieron a conocer hasta entonces es considerada una epidemia. Para el cierre del año 2018 se reportaron 37.9 millones de personas que vivían con el VIH en todo el mundo. Los esfuerzos para brindar el acceso de terapia antirretroviral y enfocarse en grupos de población clave han disminuido la mortalidad relacionada con el sida un 33 % desde el año 2010. En Latinoamérica, las comunidades juegan un rol crucial para asegurar aceptación de la prevención del VIH, los hombres homosexuales representan el 17 % (estimado) de las

nuevas infecciones por el mundo y hasta el 40 % en Latinoamérica según el informe de ONUSIDA 2018.⁷⁰

Durante el periodo comprendido entre los años 2012-2016 las mayores tasas de casos de VIH estaban representados en los siguientes departamentos: Retalhuleu, Escuintla, Izabal, San Marcos, Guatemala y el Progreso. Representando al departamento de Alta Verapaz con una tasa menor del 24 %. Para el año 2017 la notificación de casos fue de 653 pacientes, de los cuales 478 eran del sexo masculino (73 %) y 175 (27 %) del sexo femenino. Con respecto a la edad, más del 60 % comprendían la edad de 20 a 39 años.⁷⁰

Según la caracterización de 41 pacientes del hospital de Cobán A.V en el año 2016, la predominancia de sexo fueron mujeres (61 %) comparado a los varones (49 %) siendo un 60 % pacientes mayores de edad (25 a 39 años).⁷¹

(Cuyuch Sontay G. Coordinador Unidad de Atención Integral del Hospital de Cobán, comunicación personal, 01 de mayo de 2020 ha señalado que, en la base de datos interna de la Unidad, desde que inicio la clínica a cumplir con sus funciones desde el año 2015 hasta el 2020, poseen 458 pacientes diagnosticados con VIH de los cuales, 428 están bajo tratamiento con TARGA. El rango de edad más frecuente es de 31 a 40 años. El sexo predominante es el masculino.)

3.1.2. Transmisión

La forma de transmisión del VIH es principalmente por contacto sexual (heterosexuales y homosexuales); con la sangre y los hemoderivados y de madre a hijo al momento del parto, periodo perinatal o a través de la lactancia materna. No existen pruebas que el VIH se transmita como consecuencia de contacto con lágrimas, sudor o la orina.⁹

3.1.3. Estadios clínicos

Los pacientes con VIH en Guatemala son clasificados según se basan sus condiciones clínicas (criterios inmunológicos) como el recuento de CD4+; estos, sirven como criterios para iniciar el tratamiento antirretroviral de gran actividad y poder así identificar los riesgos de padecer enfermedades oportunistas. El Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social (MSPAS) se basa utilizando la tabla de los CDC de 1993 la cual consiste en tres niveles de recuento de linfocitos y en tres categorías clínicas, representándose por una matriz de nueve categorías detalladas a continuación, que son excluyentes mutuamente.¹³

Tabla No. 3.1 Sistema de clasificación revisado en 1993 para la definición de casos de adultos y adolescentes con VIH.

Categoría	Células CD4	Estadio clínico		
		A	B	C
1	>500 mm ³	A1	B1	C1
2	200-499 mm ³	A2	B2	C2
3	<200 mm ³	A3	B3	C3

Fuente: elaboración propia basada en los CDC 1993.⁷²

1.1.1. Enfermedades oportunistas

Las complicaciones de la enfermedad son graves y potencialmente letales cuando los recuentos de CD4+ son menores a 200 mm³. Existen diversos agentes etiológicos como *P. jiroveci*, bacterias atípicas, citomegalovirus, *Cándida Albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Cryptosporidium* spp., herpes simplex virus, *Toxoplasma gondii* y virus de la varicela que son microorganismos característicamente oportunistas que provocan enfermedades secundarias en estos que presentan un estado inmunológico supreso.^{7,9}

3.1.3.1. Activación inmunitaria VIH en enfermedades oportunistas

Normalmente, el sistema inmunitario se encuentra en un estado homeostático con la capacidad de reaccionar ante perturbaciones causadas por estímulos antigénicos extraños. Cada vez que el sistema inmunitario actúa frente a un antígeno eliminándolo, vuelve a su estado relativamente latente. Por lo general, esto no sucede así en la infección por VIH, en donde, la replicación viral siempre es persistente y por lo tanto la activación inmunitaria también lo es. No está claro por qué algunas personas desarrollan síntomas más rápidamente que otras. Algunos creen que cofactores como: estrés, mal nutrición, el alcohol, facilitan el desarrollo de SIDA. En esencia, la inflamación y la activación inmunitaria proporcionan los mecanismos estimulantes para la replicación del VIH. Además de los factores endógenos, como las citocinas, otros factores exógenos, como diversos microorganismos que se relacionan con la activación celular aumentada (como lo es el CMV), pueden promover la replicación del VIH y, por este motivo, tener efectos de interés sobre la patología del virus del VIH.^{1,9}

En el capítulo uno se expuso sobre como el CMV logra burlar al sistema inmunitario y como este consigue llegar a ser latente; es este momento es necesario recordar que el CMV tiene la capacidad de reactivarse; una vez sucedida la primoinfección, el citomegalovirus se establece latente en las células mieloides progenitoras, y la reactivación viral intermitente procedente de macrófagos activados o células dendríticas es controlada por una fuerte respuesta viral específica de células CD4+ y CD8+.³²

3.2. Factores de riesgo para retinitis por CMV en VIH

Se ha investigado sobre el tratamiento de la retinitis por CMV, pero muy pocos han estudiado los factores de riesgo para esta enfermedad. La razón, probablemente, porque desde que se implementó la estrategia TARGA se consideró el tema resuelto; sin embargo, el CMV sigue constituyendo una problemática para los pacientes infectados con VIH. Mediante estudios epidemiológicos, los cuales serán descritos a continuación, se han encontrado diversos factores de riesgo (predictores) en los pacientes con VIH/SIDA que juegan un papel importante aumentando las probabilidades de desarrollar retinitis por citomegalovirus.¹⁰

Con el advenimiento de la TARGA, cabe mencionar el estudio LSOCA, el cual es un estudio prospectivo y observacional que inicia con pacientes VIH diagnosticados a partir del año de 1998 y completado en el año 2011 que incluyó solo pacientes diagnosticados con retinitis por CMV después de la introducción de la terapia antirretroviral moderna. El objetivo de este estudio fue describir los resultados a largo plazo de pacientes con retinitis por CMV en la era post TARGA. Dentro de los resultados obtenidos por Jabs DA, Ahuja A, Van Natta ML, Lyon AT, Yeh S, Danis R, determinaron que 479 pacientes fueron diagnosticados con retinitis por CMV, la media de edad fue de 40 años, el sexo con mayor afectación fue el masculino (80.4 %) comparado con las mujeres (19.6 %), entre la practica sexual, los hombres que practican sexo con otros hombres representaron un 52.6 % de los afectados, el intervalo de tiempo a desarrollar retinitis por CMV después del diagnóstico por VIH fue 0.04 a 2.8 años, además con el tratamiento demostraron un mayor riesgo de pérdida de agudez visual en los pacientes tratados solo con inyecciones intravítreas en comparación de quienes recibían tratamiento sistémico o implante con ganciclovir. Además, dentro de los resultados obtenidos de este estudio se determinó que los participantes con retinitis por citomegalovirus que no experimentaron recuperación inmunitaria, por el TARGA, la supervivencia media solamente es un poco más de un año y menos del 10 % estará vivo 5 años después del diagnóstico inicial de retinitis por citomegalovirus, mientras que la en aquellos pacientes que si recuperaron su función inmunitaria por TARGA, la media de supervivencia se estimó en 27 años y aproximadamente un 75 % estará vivo después 10 años después del diagnóstico de retinitis por citomegalovirus. El análisis de los factores de riesgo de mortalidad variables en el tiempo demostró que las células T CD4+ $>200 \text{ mm}^3$ y la carga de VIH $<2,6 \log_{10}(\text{copias/mL})$ se asociaron con la menor mortalidad. La mortalidad fue mayor entre los participantes con linfocitos T CD4+ $<50 \text{ mm}^3$ e intermedios con linfocitos T CD4+ entre 50 y 200 mm^3 .⁷³

Un estudio de casos y controles realizado por Niño JS, determinó que, entre los factores de riesgo para desarrollar retinitis por citomegalovirus en pacientes con VIH, se encuentran: el

tiempo de evolución de la enfermedad por VIH (> 24 meses), el homosexualismo, antecedente de enfermedad por CMV y los recuentos de CD4+ < 200 mm³.¹⁰

En un estudio transversal realizado en Nigeria, se reclutaron 250 adultos infectados por el VIH ≥18 años mediante muestreo aleatorio sistemático, los participantes con síntomas de visión deteriorada y/o recuento de linfocitos T CD4+ <50 mm³ se sometieron a un examen oftalmoscópico indirecto de la retina para detectar lesiones oculares relacionadas con el CMV. De estos 250 pacientes con VIH evaluados, el 46 % eran hombres y el 54 % mujeres. La edad media de los participantes del estudio fue de 35 años. Entre los participantes que se sometieron a oftalmoscopia indirecta, 3 (1.2 %) tuvieron cambios retinianos característicos que sugieren retinitis por CMV. Dos (67 %) de los pacientes con retinitis por CMV eran mujeres y 1 (33 %) era hombre. El recuento medio de CD4+ fue de 25.33 ± 14.19 y todos estaban en el estadio clínico 4 de VIH del CDC. De estos tres pacientes, la muerte ocurrió dentro de los 6 meses posteriores al diagnóstico de retinitis por CMV.⁷⁴

Hodge WG, Boivin J-F, Shapiro SH, Lalonde RG, Shah KC, Murphy BD, et al, plantearon una serie de estudios que les permitieron identificar factores de riesgo clínico y de laboratorio de los pacientes con retinitis por CMV secundario a VIH/SIDA. Los factores de riesgo clínico que fueron significativos de retinitis por CMV en este estudio destacan el número de infecciones oportunistas previas (OR=1.81; IC del 95 %: 1.24 a 2.64), infección previa por CMV no ocular (OR=82.99; IC del 95 %, 6.86 a 1004.58) y homosexualidad (OR=2.83; IC del 95 %: 1.13 a 7.12). Entre los factores de riesgo de laboratorio para retinitis por CMV demostraron PCR para CMV cualitativa (OR=21.71, IC 95 %: 1.80-261.67), PCR para CMV cuantitativa (OR=33.03; IC 95 %: 2.32-469.39), inclusive, determinaron un antígeno leucocitario humano (HLA) como factor de protección frente a la retinitis por citomegalovirus, el HLA-Cw7 (OR= 0.09; IC 95 %: 0.01-0.67).⁷⁵⁻
76

Otro estudio que implicó a 93 (17.86 %) personas con VIH y diagnosticadas con retinitis por citomegalovirus demostró que si existe una diferencia estadísticamente significativa entre el conteo de CD4+ y carga viral entre los pacientes VIH con retinitis por CMV y los pacientes VIH sin retinitis por CMV; el recuento de CD4+ como factor de riesgo fue de <50 mm³ y la carga viral de VIH > 2 000 copias/ml. Además, el nivel cuantitativo de ADN de CMV en sangre periférica, (> 6 390 copias/ml) es otro factor independiente que se asocia a infecciones oculares oftalmológicas más graves relacionadas a la retinitis por CMV. Respecto al sexo y a la edad de los participantes, no hubo cambios estadísticamente significativos reportados.⁷⁷

Conocemos que el predictor más importante para desarrollar retinitis por CMV en los pacientes VIH es el conteo de CD4+, el cual debe de ser <50 mm³; esto se demostró de manera

reciente por Agrawal R, Gunasekeran DV, Xu Y, Leo Y-S, Ng OT, Wong CS, et al, donde correlacionaron la mortalidad con las características clínicas y conteo de CD4+ en pacientes con VIH y retinitis por citomegalovirus. En el estudio fueron incluidos 144 pacientes de los cuales, 87 sobrevivieron y 11 se perdieron durante el seguimiento; el 93 % del total, de sexo masculino. De las variables estudiadas, determinaron que, los pacientes con retinitis por CMV unilateral con recuento de CD4+ $<50 \text{ mm}^3$ durante un seguimiento de 6 meses presentaron un tiempo de mortalidad más corto comparado a los pacientes con recuentos de CD+ $>50 \text{ mm}^3$ en quienes el tiempo de supervivencia es mejor.⁷⁸

Además, este conteo de células ha demostrado la afectación bilateral como lo demuestran Jabs DA, Ahuja A, Van Natta ML, Lyon AT, Yeh S, Danis R, en su estudio señalan que el factor predictor más importante de afectación del segundo ojo entre los pacientes con retinitis por CMV es un nivel de linfocitos T CD4+ $<50 \text{ mm}^3$ (Riesgo Relativo, 20.0; $p < 0.0001$), así mismo otros factores de riesgo lo constituyen la carga viral de CMV positiva, un tiempo de enfermedad prolongado previo al diagnóstico y un índice de Karnofsky bajo.⁷³

Considerando lo anteriormente expuesto, es necesario también conocer las condicionantes sociodemográficas de las personas para determinar si existe más riesgo de contraer VIH/SIDA y, por consiguiente, coinfectarse con citomegalovirus y desarrollar retinitis; el siguiente capítulo muestra una visión general ante tales características.

CAPÍTULO 4. SOCIODEMOGRAFÍA DE LOS PACIENTES CON RETINITIS POR CITOMEGALOVIRUS Y VIH

SUMARIO

- Determinantes sociales

En el año 2018 ONUSIDA reportó 37.9 millones de personas que vivían con el VIH en todo el mundo. La distribución de las nuevas infecciones por VIH para el año 2019 fueron, por orden de prevalencia: Europa del Este y Asia (95 %), Europa Occidental y Central y Norteamérica (88 %), Asia y el Pacífico (78 %), América Latina (65 %), el Caribe (47 %) y África Oriental y Sudáfrica (25 %).⁷⁰

Guatemala, es el país de Centroamérica que posee el mayor porcentaje de personas viviendo con el VIH. Según las estadísticas para el año 2019, en el país se reportaron 47 000 personas infectadas de las cuales, un 62 % conocían su estado seropositivo.⁷⁹

Para el año de 1984 se reportó en Guatemala el primer caso de VIH/SIDA, siendo varón guatemalteco quien regreso de Estado Unidos; partiendo de esos años donde se contaba con un sistema de vigilancia epidemiológico poco estricto, para el año 2004 el VIH se incorpora como parte de la vigilancia de segunda generación y notificación de casos estricto para el ministerio de salud pública y asistencia social (MSPAS) de Guatemala. Desde el año 2012, durante 4 años, Alta Verapaz representaba la tasa más baja reportada de casos de VIH/SIDA en el país.⁸⁰⁻⁸¹

Se mencionará, en lo que respecta a Guatemala, los factores sociales que son tomados como concepto que atribuyen que, al estar presentes en una determinada población, aumenten la probabilidad de padecer VIH/SIDA. A pesar de no estar bien desarrollado el tema, se ha demostrado su conexión con las normas sociales y culturales que rigen el país.

4.1. Determinantes sociales

No es nuevo mencionar que existen factores que ponen en evidencia la situación de desigualdad que se vive en el país. Además, estos factores mejor analizados, se integran en distintas esferas que corresponden a política, aspectos sociales y económicos. Se mencionan para obtener una mejor visión global de lo que se describirá a continuación.¹⁴

(Cuyuch Sontay G. Coordinador Unidad de Atención Integral del Hospital de Cobán, comunicación personal, 01 de mayo de 2020 menciona que dentro de los factores sociodemográficos que podrían estar relacionados a que los pacientes con VIH de Alta Verapaz desarrollen no solo retinitis por citomegalovirus sino infecciones oportunistas se encuentra la

pobreza y pobreza extrema, el analfabetismo y la cultura conservadora de la población; es interesante mencionar que, la población rural del departamento detectada con VIH es del 82 % comparado con la población urbana que es del 18 %).

4.1.1. Demografía

En este apartado, tomaremos como demografía a que el gobierno de Guatemala reconoce cuatro grupos étnicos: los ladinos, los mayas, los xincas y los garífunas. La población, según sus tradiciones, costumbres e historia que se autoidentifican como indígenas en el país según la Encuesta Nacional de Condiciones de Vida -ENCOVI- 2014 fue del 38.8 %. Dato que se ha mantenido desde el año 2000. En el departamento de Alta Verapaz, la población autoidentificada como indígena representó el 93.5 % del total de la población. Entre los subgrupos mayas se encuentran los 4 principales: Kiché, Kaqchikel, Mam y Q'eqchi'; ellos constituyen del 40 al 60 % de la población total de Guatemala. Alta Verapaz es representada mayormente por la comunidad lingüista Q'eqchi'.^{14,82}

Tradicionalmente también se ha considerado que las poblaciones de las zonas urbanas son las más afectadas, sin embargo, existen indicios que las poblaciones indígenas también están siendo afectadas por el VIH, lo que plantea un verdadero reto, ya que no han existido programas ni campañas dirigidas en idiomas mayas para atender a estas poblaciones prevenir el VIH entre ellas. Factores como un fuerte arraigo a la cultura del estigma y la discriminación a los escasos de información preventiva, leyes inciertas, altos niveles de subregistro en cuanto a la prevalencia de VIH en las y los guatemaltecos, y la debilidad de las instituciones gubernamentales, hacen que el VIH siga planteando un desafío para el país. Esto fue demostrado por un estudio del proyecto “Prevención del VIH en poblaciones vulnerables” que abarco 3 años; fue un estudio comparativo línea base-línea final sobre VIH en 10 comunidades de cinco departamentos (Chimaltenango, Huehuetenango, Totonicapán Quetzaltenango y Santa Rosa) que comprenden la región occidente de Guatemala.⁸³

4.1.1.1. Etnicidad y VIH

- En Latinoamérica:

Latinoamérica se caracteriza por ser multiétnica y multicultural, lo cual implica reconocer diversas realidades y necesidades en el ámbito de la salud. Se realizó un estudio que consistió en revisión y análisis de un total de 304 materiales publicados sobre VIH y pueblos indígenas de Latinoamérica. Mencionan que el problema de la invisibilidad de la población indígena respecto al VIH tiene que ver con varios factores: 1) no hacer partícipes en salud a los pueblos indígenas. 2) los estereotipos sociales haciendo creer que, porque viven en lugares inaccesibles y por su cultura, el VIH no comprende una amenaza para ellos. 3) la creencia sobre “la sexualidad natural”

de los indígenas, es decir, que entre ellos no existen prácticas de homosexualismo y, por lo tanto, no hay riesgo de VIH. 4) se considera que al desarrollar programas para la población rural se está tomado en cuenta a los pobladores indígenas, pero esto no es del todo cierto, siempre existirá un sesgo de información. En buena parte de Latinoamérica no existen datos étnicos en los registros epidemiológicos que son llevados a cabo por las diferentes entidades de salud de cada país.^{14,84}

- En Guatemala:

Se sabe muy poco sobre el perfil de riesgo entre los grupos mencionados anteriormente y el riesgo de padecer VIH, incluso, cómo puede diferir el grupo indígena del no indígena. De Latinoamérica, los guatemaltecos siguen siendo una población desfavorecida. Los años de prejuicios sociales y violencia política, el conflicto armado interno, presenta un panorama aún más desolado entre los grupos indígenas. El VIH está aumentando entre los pueblos Mayas. Las migraciones, las dificultades en acceso a servicios de salud, el limitado acceso a la prueba de VIH y el limitado conocimiento por cultura; son algunos factores que incrementan la vulnerabilidad de los pueblos mayas ante el VIH. Esto hizo que los encargados de salud pública se cuestionaran el hecho de que esta población sea más vulnerable en términos a VIH.¹⁴

Mediante la Encuesta Nacional de Salud Materno Infantil (ENSMI) 2008-2009 se menciona que los datos obtenidos de 16 205 mujeres y 6 822 hombres en un rango de edad comprendido entre 15 a 49 y 15 a 59 años, respectivamente. Entre las mujeres y los hombres ladinos, se dio una prevalencia más alta de un conocimiento comprensivo sobre el VIH que en sus contrapartes indígenas; por lo tanto, podríamos llegar a la conclusión de que la etnicidad está relacionada con los conocimientos relativos al VIH. Sin embargo, este análisis variable no considera los efectos de otras diferencias entre grupos étnicos. Los ladinos tienen más riqueza y más educación que sus pares indígenas, por ejemplo, y estos factores también pueden afectar los resultados. A pesar de que la población indígena en general es más vulnerable socialmente, no parece tener un riesgo mayor de contraer VIH.¹⁴

En Guatemala se han realizado diversos estudios que apoyan que los casos de VIH han aumentado, centrándose en el suroeste del país en donde más del 50 % de la población es maya y en la costa pacífica por ser considerada una región receptora de migraciones indígenas. El dato epidemiológico por etnicidad más actualizado, el cual corresponde al 2013, se reportó que el 21 % de las personas con VIH en el país son mayas. Existen casos focalizados de información, por ejemplo, la “Clínica de Atención Integral Dr. Isaac Cohen Alcahé” de Quetzaltenango en 2007, contó con un 71 % de pacientes con VIH correspondientes a las etnias Maya-Quiché, Mam y Cachiue. Lastimosamente Guatemala no cuenta con datos precisos sobre la infección de VIH

por grupo étnico, ya que cada servicio maneja una diferente base de datos; aunque se declara que se han reportado casos de VIH/SIDA en mayas, sin especificar los datos.⁸⁴

4.1.2. Economía

4.1.2.1. Estimaciones mundiales

La población económicamente activa que está infectada por el VIH se ha incrementado entre el 2005-2015. El éxito de la TARGA ha ofrecido a este grupo poblacional una mayor esperanza de vida y, por ende, le permite su participación en la fuerza de trabajo. Las estimaciones se han realizado por la gravedad de los síntomas que hacen que el trabajador se incapacite, estos síntomas son una posible causa de pérdida de capacidad laboral y la consecuente pérdida de productividad. En los países en vías de desarrollo, donde la atención médica está menos institucionalizada, los hogares asumen la enorme carga de cuidados; otras personas de la familia deben de asumir la carga de trabajo afirmando que el VIH/SIDA tiene un efecto de multiplicar el número de personas que se ven afectadas. Los trabajadores son la base de la economía del país por lo que, las personas infectadas que se ven incapacitadas por un mal seguimiento y manejo de la enfermedad, repercuten en la economía de un país.⁸⁵

4.1.2.3. VIH en Guatemala, ¿una enfermedad de la pobreza?

Guatemala es un país que cuenta con diversidad social y cultural. En zonas rurales del país, la economía es dada por el trabajo informal, con frecuencia en el sector agrícola y construcción, a menudo, es de forma temporal. La pobreza es un indicador de desigualdad. El Instituto Nacional de Estadística -INE- demuestra que desde el año 2000, la pobreza a nivel nacional ha estado en constante aumento; reporta al año 2014 un total de 59.3 % que viven en pobreza concentrándose en la región norte y noroccidente el país. La pobreza extrema también muestra un crecimiento similar, representando un 23.4 % de la población total.⁸²

Según la ENCOVI 2014, la población no pobre que consultó a un médico con un padecimiento de salud fue del 53 % mientras que, la población en pobreza extrema, la proporción fue del 18 %. Esto también dependió del lugar de residencia de las personas, porque al momento de sufrir un quebranto de salud, más de la mitad (52 %) de la población del área urbana consultó con un médico, mientras que en el área rural una de cada cuatro personas consulta a un médico. Un estudio realizado en el norte de Tailandia para evaluar la importancia que tiene el acceso de atención médica en las personas con retinitis por CMV entre las personas con VIH demostró que la retinitis por CMV se asoció significativamente con un recuento más bajo de CD4+ (OR= 1.42 por disminución de 10 mm³ basado en un conteo inicial de 100 mm³, IC del 95 %: 1.05 a 1.93), mayor tiempo de viaje a la clínica (OR= 3.85 para aquellos con tiempo de viaje > 30 min, 95 % IC: 1.08 a 13.8) e ingresos más bajos (OR= 1.22 por cada 50 dólares estadounidenses menos

ingresos, IC del 95 %: 1.02 a 1.47).⁸⁶ Al desagregar por etnicidad se obtiene que la población no indígena consulta más (47.2 %) en comparación con la población indígena (29 %). Esta encuesta revela datos de salud tomando en cuenta un factor muy importante, la pobreza.^{82,86}

4.1.3. Educación

Se ha estudiado el efecto casual que posee la educación sobre la salud, existiendo diversos canales de como esta puede mejorar la salud de la población, por ejemplo, la mejor toma de decisiones, comprender la información, un empleo más seguro, mayor probabilidad de tener un seguro médico y el adquirir comportamientos más saludables.⁸⁷

La educación es un derecho fundamental para todas las personas. En el caso de Guatemala, la Constitución Política de la República establece que la educación tiene como fin primordial el desarrollo integral de la persona humana, el conocimiento de la realidad y cultura nacional y universal; por lo que debe favorecer el desarrollo de las personas en todas sus dimensiones: intelectuales, físicas, culturales, psicológicas y espirituales. Para el año 2000 solo el 68.2 % de la población de 15 años o más podía leer y escribir, esto aumentó de una manera positiva para el año 2014 a un 79.1 %. La tasa de alfabetismo en idioma maya por comunidad lingüística es en la población Q'eqchi' (28.5 %) es importante resaltar que la tasa de alfabetismo en jóvenes se observa en las mujeres que residen en el área rural (90 %).^{82,88}

Con el fin de luchar y poner fin a la epidemia del SIDA, los estados miembros de la Organización Mundial de Salud en el 2015, incluyeron dentro de los 17 Objetivos del Desarrollo Sostenible (ODS), que para el año 2030 esta enfermedad acabe. La Encuesta Nacional de Salud Materno Infantil 2014-2015 (ENSMI) reportó que el 91 % de mujeres en edad reproductiva (15 a 49 años) y el 95 % de los hombres (15 a 59 años) de la población general tienen conocimientos sobre el VIH/SIDA. El mayor conocimiento se observa en el área urbana, en la región metropolitana a diferencia la región norte; en los departamentos del Quiché y de Alta Verapaz la población femenina representa un porcentaje bajo de conocimiento sobre la enfermedad siendo de 70 % y 79 %, respectivamente. Las diferencias en el conocimiento son aún más pronunciadas por el nivel educativo; el 26 % de las mujeres y el 15 % de los hombres sin educación han escuchado hablar sobre el VIH/SIDA comparado entre mujeres y hombres con nivel de educación secundario o superior donde más del 99 % han escuchado sobre el tema.⁸⁹

Los resultados en el área de salud están condicionados por una serie de factores relacionados, la educación sobre el VIH juega un papel importante en el desarrollo de la enfermedad ya que, en el contexto nacional, la falta de información científica y la mala comunicación da lugar a creencias erróneas respecto al VIH, promoviendo acciones de estigma

y discriminación hacia las personas infectadas. Esto se ve reflejado en los datos obtenidos por la ENSMI, la población entre 15 a 49 años de edad, solo el 13 % de las mujeres y el 12 % de los hombres expresaron conductas de aceptación hacia las personas que viven con VIH. Los porcentajes más bajos de aceptación se observan en las mujeres y hombres más jóvenes y que no poseen educación y/o con primaria incompleta, aunque las mujeres y hombres con educación superior no superan el 26 % de aceptación hacia las personas infectadas.⁸⁹

Los conocimientos que posee la población guatemalteca relacionados a realizarse la prueba de VIH son importantes de resaltar. De las mujeres que conocen sobre el VIH, el 74 % ha escuchado a cerca de la prueba de VIH. Este conocimiento es mayor en las mujeres que viven en el área urbana (86 %) que las del área rural (75 %). Durante los últimos años se han realizado esfuerzos para promover el acceso universal a las pruebas de VIH. La cobertura de las pruebas de VIH en el país refleja que, el 36 % de las mujeres en edad fértil se han realizado la prueba. Esto es proporcionalmente inverso con la edad, donde las mujeres en edades comprendidas entre 15 a 19 años, el 89 % nunca se ha realizado la prueba. El porcentaje de mujeres y hombres que nunca se ha realizado la prueba en el departamento de Alta Verapaz corresponde al 74 % y 89 % respectivamente.⁸⁹

Tomando en cuenta el nivel de educación, cabe resaltar que el porcentaje de hombres que posee estudios superiores que se ha realizado la prueba es menor comparado a las mujeres con estudios superiores, un 48 % y 52 % respectivamente.⁸⁹

Se realizó un estudio cualitativo en la Clínica Familiar del Hospital General San Juan de Dios en el año 2016, con la finalidad de entender los obstáculos que impiden la realización de la prueba del VIH. Los autores describen que las personas presentan confusión, miedo y negación para realizarse la prueba. Identificaron así cuatro grandes temas: los factores psicológicos, el estigma y la discriminación, roles de género y machismo y las barreras en la atención que limitan a la población guatemalteca a realizarse la prueba en el momento oportuno.⁹⁰

4.1.4. Orientación sexual

El VIH afecta a todas las poblaciones, pero no de la misma manera. Los grupos de riesgo determinados son las mujeres trans, los hombres que tienen sexo con hombres (HSH), las personas privadas de libertad y los jóvenes en riesgo social. La discriminación social es, principalmente en los primeros dos grupos, un obstáculo grande para que sean atendidos en los servicios de salud.¹⁴

El modo más frecuente de transmisión del virus del VIH es mediante la vía sexual. Existe un riesgo alto de transmisión de VIH relacionada con coito anal receptivo sin protección entre

varones y mujeres, en comparación con el riesgo relacionado con el coito vaginal receptivo. Las prácticas sexuales que traumatizan la mucosa rectal incrementan en sobre manera la probabilidad de infección. El concepto de masculinidad juega un papel importante en las prácticas sexuales entre hombres que tienen sexo con hombres, este se relaciona con fuertes necesidades sexuales y el deseo de experimentar con el riesgo y la propia sexualidad.^{9,91}

La prevalencia de infección por el VIH entre HSH en diversas ciudades de América Latina y Centroamérica oscila entre 5 y 20 %. En Guatemala, de acuerdo al estudio de “Medición de prevalencia, comportamiento, actitudes y prácticas en poblaciones de mayor riesgo al VIH/SIDA en Guatemala, 2017”; la prevalencia de VIH en la ciudad de Guatemala en hombres que tienen relaciones sexuales con hombres fue de 9.0 %.^{6,92}

En el municipio de Cobán A.V, se realizó un estudio descriptivo retrospectivo de fichas de registro de pacientes VIH positivo. La mayoría de estos pacientes fueron heterosexuales, sin embargo, los hombres que tienen sexo con hombres representaron el 2.4 %.⁷¹

Posterior a la recopilación de la información objetiva, se analiza de forma general el problema logrando identificar y comprender sus causas y efectos más relevantes, por lo que, el siguiente capítulo discute la relación que existe entre el VIH/SIDA y la retinitis por citomegalovirus.

CAPÍTULO 5. ANÁLISIS

El citomegalovirus, es un virus oportunista que afecta en gran manera a la población mundial. Su importancia está reflejada en la capacidad de lograr permanecer de forma latente en el cuerpo humano sin producir enfermedad y cuando las condiciones inmunológicas son las adecuadas, puede desencadenar una infección recurrente con muchas complicaciones graves. Desde la patogenia del virus se sabe que, el 30 % de las proteínas virales del virión cumplen con funciones diferentes de replicación mientras que, otras muchas partículas aún son estudiadas para descubrir su papel en tan importante proceso infeccioso; objeto de estudio con el fin de lograr desarrollar una vacuna eficaz para lograr disminuir la seropositividad en la población. Otros componentes, como la proteína UL97 y la ADN polimerasa, son pilares fundamentales en la actualidad para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad respectivamente.²²

El control inmunológico de este virus es un proceso complejo y aún no descubierto por completo. La función innata de nuestro sistema inmunitario protege a nuestro cuerpo de la infección por medio de una cascada de reacciones moleculares las cuales pueden retrasar la propagación.²³ Las investigaciones han revelado que los receptores tipo toll juegan un papel muy importante durante la infección por CMV; se han llevado a cabo estudios donde determinan que el pronóstico de la enfermedad en distintos grupos de riesgo está determinado por el número de receptor.²⁴⁻²⁸ Muchas otras células de la inmunidad innata, como lo son las Natural Killer, están relacionadas con el control y la transmisión del virus.²⁷ Estos estudios fueron llevado a cabo en laboratorios con equipo de alta calidad sobre biología molecular, esto alienta que la tecnología de la investigación cada día está más cerca de descubrir nuevos avances para contener la pandemia de infección por citomegalovirus.

Por otra parte, la inmunidad adaptativa, al ser la última línea de defensa frente a la infección por citomegalovirus, desata eventos moleculares finalizando con la fuerte activación de los linfocitos T (inmunidad celular) y provocando la detección del virus en la sangre (inmunidad humoral).^{1,20} El citomegalovirus ataca de manera potente a las células T, ya que este logra desarrollar una respuesta TH1 de las células T CD4+; también inhibe la respuesta protectora codificando una IL-10.¹⁸ Es por esto, que el citomegalovirus es capaz de reactivarse y producir una enfermedad sintomática en aquellos pacientes cuyos recuentos de linfocitos T, especialmente CD4+, están supresos y/o el conteo está por debajo de las 50 mm³. No todo es malo, los pacientes que logran conservar esta última línea de defensa en óptimas condiciones y funcionalidad (linfocitos T) se convierten solo en portadores de la enfermedad sin presentar si quiera alguna sintomatología. El papel importante que juegan los linfocitos T ha sido de interés científico para lograr desarrollar una mejor terapéutica en aquellos pacientes infectados con CMV

y que sean resistentes al tratamiento farmacológico pudiendo en un futuro detectar a los linfocitos T específicos contra el citomegalovirus.³⁰⁻³¹

A pesar de los esfuerzos realizados por nuestro sistema inmunológico, el CMV ha desarrollado estrategias para evadir su eliminación, logrando su supervivencia y aumentando así la probabilidad de más adelante desarrollar un cuadro clínico.^{20,33}

La prevalencia de la seropositividad de la infección por CMV es global, sin embargo, la tasa de infección varía dependiendo de la ubicación geográfica y otros aspectos como los socioeconómicos, como el hacinamiento; el área del Mediterráneo Oriental demuestra una prevalencia alta, así como Latinoamérica comparada con la baja prevalencia que se reporta en los países europeos de altos ingresos. Por ello, es que las condiciones de vida de las personas son reflejadas en la salud de la población.^{34,43-45}

Guatemala, siendo un país en vías de desarrollo, la seroprevalencia de la infección por CMV está presente en más del 90 % de la población. Diversos estudios han sido realizados en grupos poblacionales específicos como: embarazadas, homosexuales, niños, personas con VIH y en donadores de sangre, que han determinado este hecho.²⁻⁵ Aún deben de realizarse más estudios sobre citomegalovirus en la población guatemalteca, tomando en cuenta otros factores, por ejemplo, por área de vivienda, hacinamiento, inclusive, por departamento para lograr entender el comportamiento de la infección y poder intervenir de la mejor manera para lograr una disminución, inclusive, lograr erradicarla; se sabe que, el 98 % de las mujeres embarazadas son portadoras del CMV, para evitar la primoinfección en el recién nacido se ha propuesto que durante el control prenatal se realice prueba de ADN de CMV en el líquido amniótico.^{5,18-20}

El CMV si se mantiene en su estado de latencia no pone en riesgo la salud del paciente, sin embargo, toma relevancia cuando provoca una alta morbilidad en pacientes inmunocomprometidos. En este grupo de pacientes están los que pertenecen a los extremos de la vida, recién nacidos y ancianos, pacientes post trasplantados y los pacientes con VIH/SIDA. Este último grupo toma relevancia por la alta tasa de infección en los diferentes países alrededor del mundo.⁹

Ahora bien, teniendo estos datos disponibles se debe de comprender la patogenia e infección del VIH/SIDA; el VIH cumple con la función de agotar el número de linfocitos T CD4+. Por lo que, el CMV es el condicionante perfecto a precipitar en este grupo poblacional, enfermedades oportunistas entre ellas, la retinitis. Se debe realizar, en todo paciente VIH/SIDA con conteos CD4+ francamente disminuidos, la detección de viremia por CMV ya que, puede ser utilizado cualitativamente para predecir la probabilidad de infección.^{9,20} En Cobán, los datos

reportados de la UAI reportan que el 8 % de los pacientes con VIH/SIDA presentan serología positiva de CMV.

La retinitis por CMV es la infección ocular retiniana más frecuente en los pacientes con VIH/SIDA. La retinitis por CMV inicio tomando relevancia ya que, al conllevar graves secuelas visuales, es la principal causa de ceguera en este grupo de pacientes. Se diagnostica por medio de un examen oftalmológico, especialmente, fondo de ojo, donde la presentación puede ser de tres formas.⁵⁷ Por ello es que, el examen lo debe de realizar un médico especialista y/o personal capacitado para detectar dichas lesiones.

La prevalencia mundial de retinitis por CMV en los pacientes seropositivos demostrado por estudios es alta, dato que también es reflejado en los dos estudios que han sido realizados en Guatemala.^{11-12,61} Sin embargo, dentro de estas investigaciones se reflejan diferencias que pueden en un futuro ser tomadas en cuenta para mejorar la calidad de los datos y poder ampliar la base de datos, como poder realizar la investigación en centros oftalmológicos especializados, evitar limitarse solo al conteo de CD4+ para generar datos que puedan reflejar mejor a la población y tomar datos sociodemográficos de la población para poder enriquecer mejor el análisis de la población a estudio.^{9,61}

El número de personas VIH/SIDA que participan activamente en la fuerza de trabajo de una sociedad ha estado incrementándose al pasar los años, reportes han tomado la hipótesis que el 50 % las personas con un recuento de CD4+ <100 mm³ son incapaces de trabajar por ende, siendo la población con este recuento celular los más propensos a presentar problemas visuales, es de esperar que la discapacidad visual de la retinitis por CMV repercuta en la calidad de vida de los pacientes y genere un impacto socioeconómico para el país.⁸⁵

La probabilidad a desarrollar retinitis por CMV está relacionada principalmente por el conteo de CD4+, estudios han demostrado que el recuento inferior a 50 mm³ aumenta esa probabilidad.⁷⁸ Cuyuch Sontay G. Coordinador Unidad de Atención Integral del Hospital de Cobán, comunicación personal, 01 de mayo de 2020 afirma que “definitivamente el conteo de CD4+ es un factor predictivo para el desarrollo de enfermedades oportunistas (...) siendo el punto crítico por debajo de 200 CD4+”. Por lo que, se alienta a realizar un tamizaje ocular a todo paciente incluso desde que se encuentra en estadio clínico 2 de VIH.

Otros autores señalan en sus estudios otros factores de riesgo propios del VIH/SIDA, como el tiempo de evolución de la enfermedad y el antecedente de enfermedades oportunistas que han sido correlacionadas con la aparición de retinitis por CMV ^{7,78} La edad la han reportado

diferentes estudios, quizá no constituya un factor de riesgo per se, pero la atribución es porque el citomegalovirus es un impulsor de la inmunosenescencia además, en los extremos de la vida (natal y vejez) es donde la función de los linfocitos T no cumplen con su función total por falta de madurez y falta de producción, respectivamente.^{52,78} Agregado a esto, en Guatemala, más del 60 % de la población infectada por VIH/SIDA esta en el rango de edad comprendida entre 20 a 39 años, por lo que, este rango de edad está más propenso a desarrollar también retinitis por CMV.⁸¹

Mencionando otro factor de riesgo, el sexo masculino está relacionado a adoptar conductas sexuales de riesgo.⁹¹ En Guatemala, el mayor porcentaje de infecciones por VIH/SIDA es del sexo masculino (73 %) comparado al sexo femenino (27 %) por asociación, el porcentaje reportado en estudios sobre retinitis por CMV, el sexo masculino es el más afectado.^{81,74} Así mismo, esto está demostrado en Guatemala, ya que el último estudio realizado en el país, determinó que, el 63.7 % de los pacientes guatemaltecos con VIH/SIDA y retinitis por CMV fue constituido por el sexo masculino.¹²

Ahora bien, como orientación sexual, la prevalencia de VIH dentro del grupo de hombres que tienen sexo con hombres, es elevada en Latinoamérica (5 a 20 %), dato que en Guatemala y en Alta Verapaz es necesario considerar ya que, las estadísticas también reflejan una prevalencia importante, siendo del 9 % y 2.4 % respectivamente. Estos datos estadísticos son necesarios en tomarlos en cuenta ya que, los estudios realizados por Niño JS., y Hodge et al., determinaron que esta conducta sexual está fuertemente relacionada con la aparición de retinitis por citomegalovirus en los pacientes con VIH.^{10,75} Quizá la orientación sexual como tal no sea la causa primaria para desarrollar retinitis por citomegalovirus, pero al ser un grupo de riesgo con alta prevalencia de VIH/SIDA al que se discrimina y por ende, no consulta a tiempo, poseen más probabilidad a desarrollar la enfermedad oportunista por citomegalovirus.

La mejor herramienta para el diagnóstico, tratamiento y considerada como el pilar fundamental en la evolución clínica de los pacientes con retinitis por citomegalovirus es el examen de fondo de ojo.⁶⁸ Alta Verapaz cuenta con clínicas de atención oftalmológicas públicas y privadas para realizar dicho examen sin embargo, nuestro experto Cuyuch Sontay expresa que “lamentablemente el hospital de Cobán no cuenta con especialista que se encargue de la evaluación oftalmológica de los pacientes por lo que, luego de ser evaluados y determinando que existen problemas de visión, son referidos a centros especializados en la rama para el manejo adecuado”; se sabe que, la mayor cantidad de población en el país es proveniente del área rural, donde la prevalencia de consulta a un médico es de 1 por 4 personas con dolencias.⁸² Uno de los factores de riesgo estudiados sobre el acceso de salud en los pacientes que presentan retinitis por CMV, es el tiempo de viaje largo e ingresos bajos por lo que, muy pocas personas están en

las condiciones económicas de pagar un médico oftalmólogo privado y mucho menos, viajar a la ciudad capital para ser atendidos.⁸⁶

Con toda esta información, se genera una inquietud para poder llevar a cabo estudios de investigación en Guatemala sobre citomegalovirus en diferentes poblaciones y de retinitis por citomegalovirus en pacientes con VIH; quizá los datos como asistencia a los servicios de salud y estatus socioeconómico de las personas son datos complicados de capturar en un formulario. Sin embargo, además de tomar en cuenta datos clínicos y de laboratorio, el incluir y ampliar datos sociodemográficos de los sujetos a estudio podrían revelar mejor la relación que existe entre la retinitis por CMV en sujetos con VIH/SIDA.¹¹⁻¹²

CONCLUSIONES

La retinitis por CMV es la infección oportunista retiniana más frecuente en los pacientes con VIH/SIDA conllevando secuelas graves en la calidad visual de los pacientes y, por ende, repercutiendo de forma social en el desarrollo de un país.

La alta prevalencia de citomegalovirus en población sana asintomática y las consecuencias que este virus genera en los hospedadores inmunocomprometidos, convierten a la infección por CMV en uno de los mayores retos sanitarios de salud pública.

La retinitis por citomegalovirus comenzó a ser objeto de investigación cuando se asoció a pérdida visual en los pacientes con VIH/SIDA. Se ha conocido la relación de los hallazgos al fondo de ojo como: infiltraciones retinianas esponjosas, lesiones granulares y *Frosted Branch* con el diagnóstico de la enfermedad, de ahí la importancia de contar con personal calificado.

Entre los factores de riesgo propios del VIH/SIDA que han sido estudiados para desarrollar retinitis por CMV se menciona la edad, el sexo, el tiempo de evolución del VIH, antecedentes de infecciones oportunistas, el antecedente de infección por CMV, el recuento de laboratorio de CD4+ y carga viral, la orientación sexual y el estadio clínico de la enfermedad.

En el abordaje integral de los pacientes con VIH/SIDA, existen determinantes sociales importantes: discriminación a grupos de riesgo, falta de educación a los pacientes, perfil socioeconómico bajo de los mismos; lo cual determina consecuencias que se traducen en una epidemia no controlada aún en Latinoamérica que incide en la falta de acceso a la salud.

RECOMENDACIONES

A las entidades de salud pública del sector público y privado que trabajan con pacientes infectados con VIH/SIDA, generar un enfoque de tamizaje basado en la salud visual de los pacientes para disminuir la tasa de afección retiniana por citomegalovirus.

Monitorizar a los pacientes inmunocomprometidos, alentando realizar exámenes de antigenemia por CMV rutinarios, para un manejo y tratamiento oportuno evitando complicaciones por este patógeno oportunista.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Male D, Brostoff J, Roth D, Roitt I. Inmunología. 8 ed. Barcelona: Elsevier; 2014.
2. Castillo Vivar, JA. Detección de anticuerpos a citomegalovirus en homosexuales [tesis Médico y Cirujano]. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas;1986.
3. Cruz JR, Mata JL, Urritia J. Citomegaloviruria durante el primer año de vida: estudio prospectivo en una población indígena de Guatemala. Bol of Sanit Panam [en línea]. 1972 [citado 29 Jun 2020]; 83 (3): 218-22. Disponible en: <https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/17462/v83n3p218.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
4. Juárez I. Prevalencia de infección por citomegalovirus en donadores que asisten al banco de sangre del Hospital General San Juan de Dios [tesis Químico Biólogo]. Guatemala: Universidad de San Carlos, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacias; 2003.
5. Garrido López, KM. Manifestaciones clínicas, de laboratorio y gabinete más frecuentes en el lactante con infección por citomegalovirus [tesis de Maestría]. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala. Facultad de Ciencias Médicas, Escuela de Estudios de Postgrado; 2017.
6. Unids.org, [en línea]. Ginebra: Onusida;2019 [citado 4 Feb 2020]; Últimas estadísticas sobre el estado de la epidemia de sida; [aprox. 5 pant.]. Disponible en: <https://www.unaids.org/es/resources/fact-sheet>
7. Schachat A, Sadda SR. Ryan's retina. 6 ed. Ohio USA: Elsevier; 2018.
8. Safrin S. Fármacos antivirales. En: Katzung B, Trevor A, Arias G editores. Farmacología básica y clínica. 14 ed. México: McGraw-Hill Interamericana;2019: p. 861-890.
9. Kotton CN, Hirsch MS. Citomegalovirus y herpesvirus humanos tipos 6, 7 y 8. En: Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jameson L, Loscalzo J editores. Harrison: principios de medicina interna. 19 ed. México:Mc Graw Hill Interamericana; 2016: vol. 2 p. 1190-94.
10. Niño Montero JS. Factores de riesgo asociados a retinitis por citomegalovirus en infectados con VIH: estudio caso control [tesis Maestría en línea]. Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina Humana; 2010 [citado 24 Jul 2020]. Disponible en: <https://cybertesis.unmsm.edu.pe/handle/20.500.12672/4777>
11. López Maldonado FO. Las manifestaciones oculares en pacientes VIH/SIDA y su relación con el estadio clínico de la enfermedad [tesis de Maestría]. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala. Facultad de Ciencias Médicas, Escuela de Estudios de Postgrado; 1996.

12. Romero Fuentes MJ. Caracterización clínica de manifestaciones oculares por citomegalovirus en pacientes VIH positivos [tesis Maestría en línea]. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala. Facultad de Ciencias Médicas, Escuela de Estudios de Postgrado; 2018 [citado 06 Sep 2019] Disponible en: http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/05/05_10760.pdf
13. Guatemala. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Informe nacional de la cascada del continuo de atención en VIH, medición del indicador de sobrevida [en línea]. Guatemala: MSPAS/USAID; 2017 [citado 20 Feb 2020]. Disponible en: <http://vihcentroamerica.org/sites/default/files/Informe%20Cascada%20del%20Continuo%20de%20Atenci%C3%B3n%20en%20VIH%20Guatemala%202015.pdf>
14. Tory MT, Hembling J, Bertrand JT. Ethnicity and HIV risk in Guatemala [en línea]. Chapel Hill: Measure Evaluation; 2012 [citado 1 Mayo 2020]. Disponible en: <https://www.measureevaluation.org/resources/publications/tr-12-86>
15. De los Ángeles V. Retinitis por citomegalovirus en un paciente con VIH. Rev cubana Oftalmol [en línea]. 2016 Dic [citado 06 Sep 2019]; 29(4): 741-46. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21762016000400017&lng=es
16. Rodríguez O, Benítez M, Ambou I, Caridad D, Hernández C, Castro A. Citomegalovirus: de la primoinfección a la retinitis. Rev cubana Oftalmol [en línea]. 2014 Sep [citado 06 Sep 2019]; 27(3): 439-54. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21762014000300011&lng=es
17. Riley HD. History of the cytomegalovirus. South Med J [en línea]. 1997 [citado 26 Sep 2019]; 90(2):184-90. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9042169/>
18. Murray P, Rosenthal K, Pfaller M. Microbiología Médica. 7 ed. Barcelona: Elsevier; 2013.
19. Brooks G, Carroll K, Butel J, Morse S, Mietzner T. Microbiología médica de Jawetz, Melnick & Adelberg. 25 ed. México: McGraw-Hill Interamericana; 2016.
20. Clyde S. Cytomegalovirus. En: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, Mandell D, editores. Bennett's Principles and practice of infectious diseases. 8 ed. Philadelphia PA: Churchill Livingstone/Elsevier; 2015: vol. 1 p. 1738-52.
21. Chandramouli S, Malito E, Nguyen T, Luisi K, Donnarumma D, Xing Y, et al. Structural basis for potent antibody-mediated neutralization of human cytomegalovirus. Sci Immunol [en línea]. 2017 Jun 30 [citado 5 Mayo 2020]; 2(12). Disponible en: <https://immunology.sciencemag.org/content/2/12/eaan1457>
22. Ciferri C, Chandramouli S, Donnarumma D, Nikitin PA, Cianfrocco MA, Gerrein R, et al. Structural and biochemical studies of HCMV gH/gL/gO and pentamer reveal mutually

- exclusive cell entry complexes. PNAS [en línea].2015 Feb 10 [citado 15 Mayo 2020]; 112(6):1767-72. Disponible en: <https://www.pnas.org/content/112/6/1767>
23. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Inmunología celular y molecular. 9 ed. Barcelona; España. Elsevier; 2018.
24. Beima K, Wamlawa D, Maleche E, Lingappa JR, Mackelprang R, Gantts S, et al. Toll-like receptor (TLR) 9 polymorphism is associated with increased Epstein-Barr virus and cytomegalovirus acquisition in HIV-exposed infants. AIDS [en línea].2018 Ene 18 [citado 14 Mayo 2020];32(2):267-70. doi: 10.1097/QAD.0000000000001680
25. Moroz LV, ChichireloKonstantynovych KD, Konstantynovych TV, Dudnyk VM. Prognostic influence of toll-like receptor 4 gene polymorphism into community-acquired pneumonia course among young patients with cytomegalovirus persistence. Lung India [en línea]. 2019 [citado 14 Mayo 2020];36(4):319-23. doi: 10.4103/lungindia.lungindia_355_18
26. Golshayan D, Wójtowicz A, Bibert S, Pyndiah N, Manuel O, Binet I, et al. Polymorphisms in the lectin pathway of complement activation influence the incidence of acute rejection and graft outcome after kidney transplantation. Kidney Int [en línea].2016 Abr 1 [citado 14 Mayo 2020];89(4):927-38. doi: 10.1016/j.kint.2015.11.025
27. Assadiasl S, Mousavi MJ, Amirzargar A. Toll-like receptor 4 in renal transplant. Exp Clin Transplant [en línea]. 2018 Jun [citado 14 Mayo 2020]; 16:245-252. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/325500884_Toll-Like_Receptor_4_in_Renal_Transplant
28. Feng L, Ju M, Lee KYV, Mackey A, Evangelista M, Iwata D, et al. A Proinflammatory function of toll-like receptor 2 in the retinal pigment epithelium as a novel target for reducing choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. Am J Pathol [en línea]. 2017 Oct [citado 14 Mayo 2020];187(10):2208-21. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2017.06.015>
29. Wu Z, Sinzger C, Reichel JJ, Just M, Mertens T. Natural Killer cells can inhibit the transmission of human cytomegalovirus in cell culture by using mechanisms from innate and adaptive immune responses. J Virol [en línea]. 2014 Dic [citado 14 Mayo 2020]; 89(5):2906-17. doi: <https://doi.org/10.1128/JVI.03489-14>
30. Reusser P, Riddell S, Meyers J, Greenberg P. Cytotoxic T-lymphocyte response to cytomegalovirus after human allogeneic bone marrow transplantation: pattern of recovery and correlation with cytomegalovirus infection and disease. Blood [en línea]. 1991 Oct [citado 15 Mayo 2020]; 78:1373-80. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.V78.5.1373.bloodjournal7851373>

31. Ke P, Bao X, Zhou J, Li X, Zhuang J, He X, et al. Donor CMV-specific cytotoxic T lymphocytes successfully treated drug-resistant cytomegalovirus encephalitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Hematol* [en línea]. 2020 Ene [citado 15 Mayo 2020]; 25 (2020): 43-47. doi:<https://doi.org/10.1080/16078454.2019.1710945>
32. González Gasca FJ. La producción de interferón gamma por los linfocitos T CD8+ CMV-específicos confiere protección frente a la reactivación de citomegalovirus en el paciente crítico [tesis Doctorado en línea]. Universidad de Córdoba: Programa de Doctorado en biomédica; 2018 [citado 15 Mayo 2020]. Disponible en: <http://helvia.uco.es/xmlui/handle/10396/17176>
33. Sturgill ER, Malouli D, Hansen SG, Burwitz BJ, Seo S, Schneider CL, et al. Natural killer cell evasion is essential for infection by Rhesus cytomegalovirus. *PLoS Pathog* [en línea]. 2016 Ago 31 [citado 6 Mayo 2020];12(8). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5006984/>
34. Zuhair M, Smit GSA, Wallis G, Jabbar F, Smith C, Devleeschauwer B, et al. Estimation of the worldwide seroprevalence of cytomegalovirus: a systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol*[en línea]. 2019 [citado 21 Mayo 2020]; 29 (3): 1-6. doi: <https://doi.org/10.1002/rmv.2034>
35. Jin Q, Su J, Wu S. Cytomegalovirus infection among pregnant women in Beijing: seroepidemiological survey and intrauterine transmissions. *J Microbiol Biotechnol* [en línea]. 2017 [citado 24 Mayo 2020]; 27: 1005–09. doi:<https://doi.org/10.4014/jmb.1612.12020>
36. Wong A, Tan KH, Tee CS, Yeo GS. Seroprevalence of cytomegalovirus, toxoplasma and parvovirus in pregnancy. *Singapore Med J* [en línea]. 2000 [citado 24 Mayo 2020]; 41 (4): 151-55. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/George_Yeo/publication/12264116_Seroprevalence_of_Cytomegalovirus_Toxoplasma_and_Parvovirus_in_Pregnancy/links/00b495314a4632cdf8000000.pdf
37. Chen MH, Chen PC, Jeng SF, Hsieh CJ, Su FC, Liao HF, et al. High perinatal seroprevalence of cytomegalovirus in northern Taiwan. *J Paediatr Child Health* [en línea]. 2008 [citado 25 Mayo 2020]; 44: 166–69. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1440-1754.2007.01215.x>
38. Shigemi D, Yamaguchi S, Otsuka T, Kamoi S, Takeshita T. Seroprevalence of cytomegalovirus IgG antibodies among pregnant women in Japan from 2009-2014. *Am J*

- Infect Control [en línea]. 2015 [citado 26 Mayo 2020]; 43: 1218–22. doi: 10.1016/j.ajic.2015.06.026
39. Choi SR, Kim KR, Kim DS, Kang JM, Kim SJ, Kim JM, et al. Changes in cytomegalovirus seroprevalence in Korea for 21 years: a single center study. *Pediatr Infect Vaccine*[en línea]. 2018 Dic [citado 21 Mayo 2020];25(3):123-31. doi: <https://piv.or.kr/DOIx.php?id=10.14776/piv.2018.25.e8>
 40. Sharghi M, Musavi H, Mansurkhani SM, Kooti W, Behzadifar M, Ashrafi-zadeh H, et al. Seroprevalence of cytomegalovirus among women of reproductive age in Irán: asystematic review and meta-analysis. *Iran J Public Health* [en línea].2019 Feb [citado 21 Mayo 2020];48(2):206-16. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6556175/>
 41. Ibrahim S, Siddiqui AA, Siddiqui AR, Ahmed W, Moss PAH, Lalani E-NMA. Sociodemographic factors associated with IgG and IgM seroprevalence for human cytomegalovirus infection in adult populations of Pakistan: a seroprevalence survey. *BMC Public Health* [en línea].2016 Oct 22 [citado 21 Mayo 2020];16(1):1112. doi:<https://doi.org/10.1186/s12889-016-3772-8>
 42. Antona D, Lepoutre A, Fonteneau L, Baudon C, HalftermeyerF, Strat YL, et al. Seroprevalence of cytomegalovirus infection in France in 2010. *Epidemiol Infect* [en línea]. 2017 Mayo [citado 21 Mayo 2020];145(7):1471-1478. Disponible en:<https://www.cambridge.org/core/journals/epidemiology-and-infection/article/seroprevalence-of-cytomegalovirus-infection-in-france-in-2010/FBEF04F5E2A1F155B5AD515D67D85070/core-reader>
 43. Hoehl S, Berger A, Ciesek S, Rabenau HF. Thirty years of CMV seroprevalence—a longitudinal analysis in a German university hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* [en línea].2020 Jun 1 [citado 21 Mayo 2020];39(6):1095-102. doi: <https://doi.org/10.1007/s10096-020-03814-x>
 44. AriasMurillo YR, OsorioArango K, Cortés J, Beltrán M. Seroprevalencia de citomegalovirus en donantes de órganos y receptores de trasplante renal, Colombia, 2010-2014. *Biomédica* [en línea]. 2016 Ago [citado 18 Mayo 2020]; 36(2): 187-193. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-41572016000600020&lng=en.
 45. Carranza Quispe LE, Carranza Quispe CG. Detección de IgG e IgM anti-citomegalovirus en donantes voluntarios de sangre en Cajamarca, Perú. *The Biologist* [en línea]. 2014[citado 18 Mayo 2020]; 12(1): 57-65. Disponible en: <http://revistas.unfv.edu.pe/index.php/rtb/article/view/386>

46. Tiguman GMB, Poll LB, Alves CE de C, Pontes GS, Silva MT, Galvao TF, et al. Seroprevalence of cytomegalovirus and its coinfection with Epstein-Barr virus in adult residents from Manaus: a population-based study. *Rev Soc Bras Med Trop* [en línea]. 2020 [citado 29 Jun2020];53: e20190363. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0037-86822020000100627&lng=en&nrm=iso&tlng=en
47. Coppola T, Mangold JF, Cantrell S, Permar SR. Impact of maternal immunity on congenital cytomegalovirus birth prevalence and infant outcomes: a systematic review. *Vaccines* [en línea]. 2019 Sep 26 [citado 18 Mayo2020];7(4): 129. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6963523/>
48. Festary CA, Kourí CV. Manejo de las infecciones por citomegalovirus y virus herpes simple en gestantes y recién nacidos. *Rev Cubana de Obstet Ginecol* [en línea]. 2016 Mar [citado 18 Mayo 2020];42(1): 12-26. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubobsgin/cog-2016/cog1611.pdf>
49. Espinosa MC, Tecuatl HBL, Saltigeral SP. Infección congénita por citomegalovirus. *Rev Enfer Infec Pediatr* [en línea]. 2012 [citado 18 Mayo 2020];27(102):225-233. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revenfinfped/eip-2012/eip124h.pdf>
50. Kabani N, Ross SA. Congenital cytomegalovirus infection. *J Infect Dis* [en línea]. 2020 Mar 5 [citado 15 Mayo 2020]; 221 Suppl 1: S9-14. doi: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiz446>
51. Lopez AS, Lanzieri TM, Claussen AH, Vinson SS, Turcich MR, Iovino IR, et al. Intelligence and academic achievement with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Pediatrics* [en línea]. 2017 Nov [citado 7 Mayo 2020];140(5): e20171517. Disponible en: <https://pediatrics.aappublications.org/content/140/5/e20171517>
52. Lucero AC. Porcentaje de positividad de la infección por citomegalovirus en mujeres embarazadas que asisten a la maternidad del Hospital Roosevelt [tesisQuímica Bióloga en línea]. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia; 2006 [citado 26 Mayo2019]. Disponible en: http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/06/06_2441.pdf
53. Sridhar S, Chung TWH, Chan JFW, Cheng VCC, Lau SKP, Yuen KY, et al. Emergence of cytomegalovirus mononucleosis syndrome among young adults in Hong Kong linked to falling seroprevalence: results of a 14 year seroepidemiological study. *Open Forum Infect Dis* [en línea]. 2018 Oct [citado 7 Mayo2020];5(10): 1-8. Disponible en: <https://academic.oup.com/ofid/article/5/10/ofy262/5139648>

54. Tu W, Rao S. Mechanisms underlying T cell immunosenescence: aging and cytomegalovirus infection. *Front Microbiol* [en línea]. 2016 [citado Mayo 2020];7: 2111. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2016.02111/full#h4>
55. Acosta E, Flexner C. Antivirales (no retrovirales). En: Brunton L, Hilal-Dandan R, Knollmann B editores. *Goodman & Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 12 ed. México: McGraw-Hill Interamericana Editores; 2012: p.1593-1618.
56. Stewart MW. Optimal management of cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. *Clin Ophthalmol* [en línea]. 2010 [citado 6 Jun 2020]; 4:285-99. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2861935/>
57. Stephen Foster C, Vitale A. *Diagnosis & treatment of uveitis*. 2 ed. New Delhi, India: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2013.
58. Peters RPH, Kestelyn PG, Zierhut M, Kempen JH. The changing global epidemic of HIV and ocular disease. *Ocul Immunol Inflamm* [en línea]. 2020 Mayo [citado 12 Jun 2020]; (0):1-8. doi:<https://doi.org/10.1080/09273948.2020.1751214>
59. Agarwal A, Singh R, Sharma A, Gupta V, Dogra MR. Ocular manifestations in patients with human immunodeficiency virus infection in the pre-HAART versus the HAART era in the North Indian population. *Ocul Immunol Inflamm* [en línea]. 2017 Mayo 4 [citado 2 Jun 2020];25(3):396-404. doi: <https://doi.org/10.3109/09273948.2015.1133837>
60. Lall M, Singh S, Dar L, Venkatesh P. Declining cytomegalovirus retinitis in ART-experienced women from North India. *Med J Armed Forces India* [en línea]. 2019 Jul [citado 3 Jun 2020];75(3):355-6. doi: 10.1016/j.mjafi.2019.02.005
61. Linzerová D. Ocular manifestations in patients with HIV infection. *Czech Slovak Ophthalmol* [en línea]. 2018 Jun [citado 11 Feb 2020];74(6): 234-39. Disponible en: <http://www.cs-ophthalmology.cz/en/journal/2018/6/3>
62. Ambou I, Rodríguez A, Ramos L, Vilches D, Osorio L, Padilla González CM. Comportamiento de las enfermedades oftalmológicas en pacientes con VIH-SIDA. *Rev Cubana Oftalmol* [en línea]. 2017 Jun [citado 15 Mar 2020]; 30(2): 1-15. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21762017000200006&lng=es
63. European AIDS Clinical Society. *Guidelines version 10.0* [en línea]. London: EACS; 2019 [citado 30 Mayo 2020]. Disponible en: https://www.eacsociety.org/files/guidelines-10.0_final_2_2.pdf
64. Thoden J, Potthoff A, Bogner JR, Brockmeyer NH, Esser S, Grabmeier-Pfistershammer K, et al. Therapy and prophylaxis of opportunistic infections in HIV-infected patients: a guideline by the German and Austrian AIDS societies (DAIG/ÖAG) (AWMF 055/066).

- Infection [en línea]. 2013 [citado 7 Jun 2020]; 41 Suppl2: S91-115. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3776256/>
65. Clinicalinfo.hiv.gov [en línea]. Rockville: AIDSinfo; 2007 [actualizado 4 Nov 2015; citado 4 Jul 2020]. Cytomegalovirus disease; [aprox. 4 pant.]. Disponible en: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-opportunistic-infection/cytomegalovirus-disease>
66. Perú. Ministerio de Salud. Guía nacional de atención integral del paciente con VIH/SIDA [en línea]. Perú: Ministerio de Salud ;1999 [citado 30 Mayo 2020]. Disponible en: <http://bvs.minsa.gob.pe/local/minsa/2685.PDF>
67. México. Secretaría de Salud. Guía de manejo antirretroviral de las personas con VIH. [en línea]. 6 ed. México: Censida; 2014 [citado 27 Jun 2020] Disponible en: http://www.censida.salud.gob.mx/descargas/principal/Guia_ARV_2014V8.pdf
68. Guatemala. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Guía de tratamiento antirretroviral y de infecciones oportunistas en Guatemala [en línea]. Guatemala: MSPAS; 2013 [citado 4 Feb 2020]. Disponible en: <https://www.mcr-comisca.org/guatemala/767-guia-de-tratamiento-antirretroviral-y-de-infecciones-oportunistas-en-guatemala-2013/file>
69. Yeo TH, Yeo TK, Wong EP, Agrawal R, Teoh SC. Immune recovery uveitis in HIV patients with cytomegalovirus retinitis in the era of HAART therapy a 5 year study from Singapore. J Ophthal Inflamm Infect [en línea]. 2016 Nov 7 [citado 7 Jun 2020];6(1):41. doi: 10.1186/s12348-016-0110-3
70. García J. Vigilancia epidemiológica del VIH Guatemala [en línea]. Guatemala:MSPAS;2017 [citado 3 Feb 2020]. Disponible en: <http://epidemiologia.mspas.gob.gt/files/Publicaciones%202017/VIH/Informe%20VIH%20enero%20a%20junio%202017%20JG%20real%2015ago2017.pdf>
71. Mó Ixim J, Caracterización de pacientes VIH positivos en el hospital de Cobán A.V [tesis Médico y Cirujano]. Guatemala: Universidad Rafael Landívar, Facultad de Medicina; 2015 [citado 06 Sep 2019]. Disponible en: <http://recursosbiblio.url.edu.gt/tesisjcem/2016/09/03/Mo-Jedaias.pdf>
72. CDC. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. MMWR Recomm Rep [en línea]. 1992 Dic [citado 16 Jun 2020];41(RR-17):1-19. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00018871.htm>
73. Jabs DA, Ahuja A, Van Natta ML, Lyon AT, Yeh S, Danis R. Long-term outcomes of cytomegalovirus retinitis in the era of modern antiretroviral therapy: results from a United

- States cohort. *Ophthalmology* [en línea]. 2015 Jul [citado 14 Ago 2020];122(7):1452-63. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4485590/>
74. Adeiza MA, Habib AG. A cross-sectional study of cytomegalovirus retinitis in HIV-1 infected adults in Nigeria. *Nigerian Journal of Clinical Practice* [en línea]. 2019 Ene [citado 27 Jun 2020];22(3):293. doi: 10.4103/njcp.njcp_82_18
75. Hodge WG, Boivin JF, Shapiro SH, Lalonde RG, Shah KC, Murphy BD, et al. Clinical risk factors for cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. *J Ophthalmol* [en línea]. 2004 Jul [citado 14 Ago 2020];111(7):1326-33. doi: 10.1016/j.ophtha.2004.03.001
76. Hodge WG, Boivin JF, Shapiro SH, Lalonde RG, Shah KC, Murphy BD, et al. Laboratory-based risk factors for cytomegalovirus retinitis. *Canadian J Ophthalmol* [en línea]. 2004 Dic [citado 14 Ago 2020];39(7):733-45. doi: [https://doi.org/10.1016/S0008-4182\(04\)80067-X](https://doi.org/10.1016/S0008-4182(04)80067-X)
77. Tang Y, Sun J, He T, Shen Y, Liu L, Steinhart CR, et al. Clinical features of cytomegalovirus retinitis in HIV. *Infected Patients. Front Cell Infect Microbiol* [en línea]. 2020 [citado 14 Ago de 2020];10. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcimb.2020.00136/full#B23>
78. Agrawal R, Gunasekeran DV, Xu Y, Leo Y-S, Ng OT, Wong CS, et al. Clinical features and CD4+ T cells count in AIDS patients with CMV retinitis: correlation with mortality. *Ocul Immunol Inflamm* [en línea]. 2020 Jul [citado 14 Ago 2020];(0): 1-6. doi: <https://doi.org/10.1080/09273948.2020.1772312>
79. Unaid.org [en línea]. Ginebra: ONUSIDA; 2020 [citado 10 Feb 2020] Países: Guatemala [aprox. 1 pant.]. Disponible en: <https://www.unaids.org/es/regionscountries/latinamerica>
80. Bortman M, Sáenz L, Pimenta I, Isern C, Rodríguez AE, Miranda M, et al. Reduciendo la vulnerabilidad al VIH/SIDA en Centroamérica. Guatemala: situación de VIH/SIDA y respuesta a la epidemia [en línea]. Washington: Banco mundial; 2006 [citado 18 Ago 2020] Disponible en: <http://documentos.bancomundial.org/curated/es/438081468322447663/pdf/385470SPANISH01S0Guatemala01PUBLIC1.pdf>
81. García J. Vigilancia epidemiológica del VIH Guatemala, enero junio 2017 [en línea]. Guatemala: MSPAS; 2017 [citado 3 Feb 2020] Disponible en: <http://epidemiologia.mspas.gob.gt/files/Publicaciones%202017/VIH/Informe%20VIH%20enero%20a%20junio%202017%20JG%20real%2015ago2017.pdf>
82. Guatemala. Instituto Nacional de Estadística. Encuesta nacional de condiciones de vida [en línea]. Guatemala: INE; 2014 [citado 21 Ago 2020]. Estructura de la Población [aprox 6 pant.]. Disponible en:

- <https://www.ine.gob.gt/sistema/uploads/2016/02/03/bWC7f6t7aSbE14wmuExoNR0oScpSHKyB.pdf>
83. ONUSIDA. VIH y población indígena: conocimientos, actitudes y prácticas sobre VIH en poblaciones predominantes indígenas en 10 municipios de Guatemala. Guatemala: Serviprensa S, A; 2013.
 84. Ponce P, Muñoz R, Stival M. Pueblos indígenas, VIH y políticas públicas en Latinoamérica: una exploración en el panorama actual de la prevalencia epidemiológica, la prevención, la atención y el seguimiento oportuno. *Salud Colectiva* [en línea]. 2017 Sep [citado 1 Mayo 2020]; 13:537-54. Disponible en: <https://www.scielosp.org/article/scol/2017.v13n3/537-554/es/>
 85. International Labor Office. El impacto del VIH y el sida en el mundo del trabajo: estimaciones mundiales [en línea]. Geneva: ILO; 2018 [citado 12 Feb 2020]. Disponible en: http://www.ilo.org/wcmsp5/groups/public/---dgreports/---dcomm/---publ/documents/publication/wcms_630166.pdf
 86. Leenasirimakul P, Liu Y, Jirawison C, Khienprasit N, Kamphaengkham S, Ausayakhun S, et al. Risk factors for CMV retinitis among individuals with HIV and low CD4 count in northern Thailand: importance of access to healthcare. *BJOPAL* [en línea]. 2016 Ago [citado 18 Ago 2020];100(8):1017-2. Disponible en: <https://bjo.bmj.com/content/100/8/1017>
 87. Brunello G, Fort M, Schneeweis N, Winter-Ebmer R. The causal effect of education on health: ¿what is the role of health behaviors? *Health Econ* [en línea]. 2015 Ene [citado 26 Ago 2020];25(3):314-36. doi: <https://doi.org/10.1002/hec.3141>
 88. Guatemala. Asamblea Nacional Constituyente. Constitución Política de la República de Guatemala (1993), establece en la sección cuarta el derecho de la educación a los guatemaltecos [en línea]. Guatemala: Congreso de la República; 1993 [citado 26 Ago 2020] Disponible en: <https://www.cijc.org/es/NuestrasConstituciones/GUATEMALA-Constitucion.pdf>
 89. Guatemala. Instituto Nacional de Estadística. Encuesta nacional de salud materno infantil 2014-2015: informe final [en línea]. Guatemala: MSPAS/INE/ICF; 2017 [citado 28 Ago 2020] p. 349-42. Disponible en: https://www.ine.gob.gt/images/2017/encuestas/ensmi2014_2015.pdf
 90. Margolis L, Gon K, Medina N, Hagan B, McKenna K, Pacheco KPA, et al. Barriers to HIV testing in Guatemala: a qualitative study. *Medicina Social* [en línea]. 2017 Ene [citado 28 Ago 2020];11(1):23-9. Disponible en: <https://socialmedicine.info/index.php/medicinasocial/article/view/922>

91. Jacques Aviñó C, García de Olalla P, Díez E, Martín S, Caylá JA. Explanation of risky sexual behaviors in men who have sex with men. *Gac Sanit [en línea]*. 2015 Ago [citado 28 Ago 2020];29(4):252-7. doi: 10.1016/j.gaceta.2015.03.002
92. Guardado ME, Oliva S, Hernández M, Peren J. Medición de prevalencia, comportamiento, actitudes y prácticas en poblaciones de mayor riesgo al VIH Sida en Guatemala, 2017. Guatemala: TEPHINET, HIVOS, MSPAS; 2017.

ANEXOS

Matriz de artículos utilizados en la monografía

Matriz del tipo de artículos utilizados según nivel de evidencia y tipo de estudio

Nivel de Evidencia	Tipo de Estudio	Término Utilizado	Buscador	Número artículos	Total
-----	Todos los artículos y estudios	Citomegalovirus (DECS) No filtrado	BIREME	50 859	284 997
			SciELO	484	
			Pubmed	49 931	
			EBSCO	68 725	
			HINARI	114 998	
-----	Todos los artículos y estudios	VIH/SIDA (DECS) No filtrado	BIREME	25 250	83 467
			SciELO	22 852	
			Pubmed	19 632	
			EBSCO	5 874	
			HINARI	9 859	
-----	Todos los artículos y estudios	Retinitis por citomegalovirus (DECS) no filtrado	BIREME	0	11 719
			SciELO	3 659	
			Pubmed	6 548	
			EBSCO	967	
			HINARI	545	
-----	Todos los artículos y estudios	Sociodemografía (DECS) no filtrado	BIREME	370	3 236
			SciELO	2 125	
			Pubmed	685	
			EBSCO	0	
			HINARI	56	
1a	Revisión sistemática de ensayos clínicos controlados	Citomegalovirus (DeCS)	BIMERE	0	5
			SciELO	0	
			Pubmed	4	
			EBSCO	0	
			HINARI	1	
1b	Ensayos clínicos controlados	Citomegalovirus (DECS)	BIREME	0	1
			SciELO	0	
			Pubmed	1	
			EBSCO	0	
			HINARI	0	
2a	Revisión sistemática de estudios de cohorte	Citomegalovirus (DECS)	BIREME	0	3
			SciELO	1	
			Pubmed	2	
			EBSCO	0	
			HINARI	0	
4	Serie de casos, estudios de cohorte y casos	de Citomegalovirus (DECS) de y y	BIMERE	0	15
			SciELO	1	
			Pubmed	2	
			EBSCO	3	

	controles de baja calidad		HINARI		8	
4	Serie de casos, estudios cohorte y casos y controles de baja calidad	de	Retinitis por citomegalovirus (DECS)	BIMERE SciELO Pubmed EBSCO HINARI	0 0 2 3 2	7
4	Serie de casos, estudios cohorte y casos y controles de baja calidad	de	Sociodemografía (DECS)	BIMERE SciELO Pubmed EBSCO HINARI	0 0 1 0 0	1
-----	Artículos de recopilación	de	Citomegalovirus (DECS)	BIMERE SciELO Pubmed EBSCO HINARI	2 1 2 3 4	12
-----	Artículos de recopilación		VIH/SIDA (DECS)	BIMERE SciELO Pubmed EBSCO HINARI	1 0 1 1 1	4
-----	Artículos de recopilación	de	Retinitis por citomegalovirus (DECS)	BIMERE SciELO Pubmed EBSCO HINARI	0 1 2 2 1	6
-----	Artículos de recopilación	de	Sociodemografía (DECS)	BIMERE SciELO Pubmed EBSCO HINARI	0 1 2 0 1	4

Fuente: elaboración propia según fuentes de información citadas. Niveles de evidencia según Oxford.

Matriz de fuentes de información bibliográfica secundaria y terciaria según tema

	Literatura gris	Acceso en	Localización	Total	Numero utilizado
Tesis	Citomegalovirus	Catálogo en línea	Biblioteca y centro de documentación "Dr. Julio de León Méndez"	14	5
	VIH/SIDA	Catálogo en línea	Red de bibliotecas landivarianas	1	1
	Retinitis por citomegalovirus	Catálogo en línea	Biblioteca y centro de documentación "Dr. Julio de León Méndez"	2	2
	Inmunología	Catálogo en línea	Biblioteca y centro de documentación "Dr. Julio de León Méndez"	48	2
	Enfermedades infecciosas	Catálogo en línea	Biblioteca y centro de documentación "Dr. Julio de León Méndez"	24	1
Libros	Microbiología	Catálogo en línea	Biblioteca y centro de documentación "Dr. Julio de León Méndez"	58	2
	Farmacología	Catálogo en línea	Biblioteca y centro de documentación "Dr. Julio de León Méndez"	67	2
	Oftalmología	Catálogo en línea	Biblioteca y centro de documentación "Dr. Julio de León Méndez"	41	2
	Medicina interna	Catálogo en línea	Biblioteca y centro de documentación "Dr. Julio de León Méndez"	81	1
	VIH/SIDA	ONU/ONUSIDA	https://www.unaids.org/es	108*	3
Informes		MSPAS	https://www.mspas.gob.gt/	83*	4
		CDC	https://www.cdc.gov/hiv/spanish/index.html	356*	1
		INE	https://www.ine.gob.gt/ine/portal-estadistico-1-0/	263*	2
		Banco mundial	https://www.bancomundial.org/	4 368*	2

Fuente: elaboración propia según fuentes de información citadas, en base de datos de la Biblioteca y centro de documentación "Dr. Julio de León Méndez"

*últimos 5 años

Entrevistas

Jule Arana R. Entrevista sobre retinitis por CMV. Guatemala; 2020

1. ¿Qué es la retinitis por citomegalovirus?

Es una inflamación necrotizante de espesor total de la retina ocasionada por un virus oportunista en pacientes VIH+.

2. ¿A qué individuos se les realiza tamizaje para prevenir una retinitis por citomegalovirus?

- a. VIH+
 - i. Conteo de Linfocitos CD4 menor 50/mm³
 - ii. Carga viral mayor de 100,000 copias
 - iii. Antecedente de infecciones oportunistas
- b. Pacientes con terapia inmunosupresora
 - i. Antecedente de infecciones oportunistas

3. ¿Cuáles son los signos oftalmoscópicos característicos observados en los pacientes que padecen de retinitis por citomegalovirus?

- a. Necrosis hemorrágica alrededor de los vasos retinianos (Pizza Pie)
- b. Vasculitis (Frosted Branch)
- c. Granulomas periféricos

4. En la unidad, ¿Cómo se tratan estos pacientes y cuál es el seguimiento correspondiente?

a. Se refiere a infectología para inicio de terapia HAART y de tratamiento con antivirales sistémico como Ganciclovir o Vlaganciclovir

b. Aplicación de protocolo intravítreo de terapia antiviral.

4.1. Las inyecciones intravítreas, ¿Cuál es el medicamento de elección, la frecuencia de aplicación y duración y los efectos adversos más frecuentes?

Ganciclovir y se aplica en 2 fases:

- a. Fase de inducción: 2 dosis de 2 mg cada semana durante 2-3 semanas
- b. Fase de mantenimiento: 1 dosis de 2mg cada semana.

Se realiza seguimiento semanal y se suspende cuando:

- a. 18 meses con terapia HAART
- b. Conteo de CD4+T mayor a 100 por al menos 3 meses
- c. Retinitis quiescente con intervalo prolongado sin recaídas

Los efectos adversos son mayoritariamente asociados con la inyección son:

hemorragias subconjuntivales y aumento transitorio de la presión intraocular, en menor frecuencia podrían ser: endoftalmitis, desprendimientos de retina

5. ¿Qué avances en diagnóstico y tratamiento existen sobre este tema en el ámbito oftalmológico?

El diagnóstico siempre será clínico sin embargo hay herramientas útiles para el seguimiento como cámaras de campo amplio para el fondo de ojo y la ayuda del OCT y Angiografía por OCT


Dr. Roberto Jule Arana
Fellow Retina, Vitreo y Mácula
Unidad Nacional de Oftalmología

1. ¿Qué es la retinitis por citomegalovirus?

Considerada una variante de uveítis posterior, es la inflamación del tejido retiniano ocasionada por la infección del citomegalovirus en pacientes que pueden o NO, tener compromiso inmunológico, aunque es la infección más común en pacientes con SIDA, especialmente cuando el recuento de CD4 es menor de 50 células/mm cúbico.

2. ¿Cuáles son las manifestaciones retinianas más frecuentes observadas al realizar fondo de ojo a estos pacientes? ¿Ver estos signos son confirmatorios de la enfermedad o hay que realizar otros exámenes complementarios, si sí, cuáles serían?

Las manifestaciones retinianas más comunes son necrosis blanco amarillenta de espesor total, hemorragias retinianas, envainamiento vascular en polo posterior y periferia media y periferia extrema e imágenes similares a ramas congeladas (frosted branch) fuera de las áreas de retinitis, se observa además una imagen de hemorragias retinianas descrita como un incendio de arbustos o matorrales (brush fire appearance), además en casos más avanzados puede observarse desgarros retinianos múltiples en áreas de atrofia y finalmente hasta desprendimiento de retina. Se pueden observar además células en la cámara anterior y flotadores en la cámara vítrea. El cuadro clínico es muy característico de la patología y además los pacientes generalmente acuden a la evaluación con el diagnóstico de VIH/SIDA. En todos los casos se solicita una fotografía a color del fondo del ojo y conteo de CD4 para evaluar la evolución del paciente.

3. En un contexto general, ¿Cómo considera que el sistema de salud de nuestro país ha dado importancia a la prevención de esta enfermedad oportunista en los pacientes con VIH/SIDA?

El sistema de salud de Guatemala no ha brindado la importancia necesaria a la educación respecto a la prevención y detección de la retinitis por citomegalovirus, más bien los esfuerzos y escasos recursos se han destinado al tratamiento de la patología una vez que esta es diagnosticada. No existe un programa nacional específico de educación a pacientes de VIH/SIDA, sin embargo, en la Unidad Nacional de Oftalmología se brinda atención y tratamiento a todos los pacientes que son referidos de la Clínica de Enfermedades infecciosas del Hospital Roosevelt y reciben el tratamiento y seguimiento gratuito mientras permanezcan hospitalizados según el convenio interno. Los pacientes de cualquier parte del país pueden ser aceptados una vez que sean canalizados a través de la Clínica de Enfermedades infecciosas.

4. Más o menos, ¿Cuántos pacientes con VIH por mes llegan a control a la unidad de Retina? ¿Existe algún convenio con las unidades de atención integral para revisar a los pacientes que meriten evaluación?

En promedio se evalúan 20 a 30 pacientes al mes y entran en el convenio de atención y tratamiento gratuito del Hospital Roosevelt y la Unidad Nacional de Oftalmología



Dr. Sergio Byron Deutschmann Villatoro
Jefe Clínica de Retina
Unidad Nacional de Oftalmología

Cuyuch Sontay GR. Entrevista sobre CMV en la Unidad de Atención Integral de Cobán A.V.
Guatemala; 2020

1. ¿Cuál es el aproximado de presencia de anticuerpos contra CMV en los pacientes VIH atendidos en la UIA?

Se ha detectado anticuerpos contra CMV en un 8% de pacientes que viven con VIH.

2. Tradicionalmente se ha considerado que las poblaciones en el área urbana son las más afectadas con el VIH/SIDA, en AV. ¿Se cumple esta forma de pensar?, ¿qué factores considera usted que afectan a la población del área rural para contagios por VIH?

La población del área rural detectada con VIH en el departamento de Alta Verapaz es del 82%, y únicamente el 18% procede del área urbana.

3. Al conocer la cultura de A.V, ¿Qué (o cuales) factor (es) sociodemográfico (s) consideraría usted que predispongan a los pacientes con VIH desarrollar enfermedades oportunistas, y por qué?

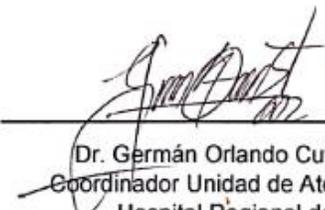
Dentro de los factores sociodemográficos determinantes están la pobreza, la pobreza extrema, el analfabetismo, la falta de oportunidades de empleo y la cultura conservadora en la cual no se aplican las normas de prevención de enfermedades y contacto con ambientes de riesgo para desarrollar enfermedades oportunistas.

4. La literatura menciona que las enfermedades oportunistas usualmente aparecen en personas con conteo de CD4 <200mm³ ¿Ha observado que realmente es así en la UAI o varía según el conteo y a qué podría atribuir esto?

Definitivamente el conteo de CD4 es un factor predictivo para el desarrollo de infecciones oportunistas, de hecho, presentan una clara relación inversamente proporcional, en la cual a menor conteo de CD4, mayor probabilidad de desarrollar infecciones oportunistas y con mayor severidad. El punto crítico es por debajo de 200 CD4.

5. ¿Qué pasa con el paciente VIH que llega a la Unidad y refiere tener problemas de visión?
¿Cómo son tratados esos pacientes?

Lastimosamente por el momento no contamos con un médico especialista en la rama, por lo cual los pacientes luego de ser evaluados y determinar que existen problemas de la visión, son referidos a centros especializados en la rama.



Dr. Germán Orlando Cuyuch Sontay
Coordinador Unidad de Atención Integral
Hospital Regional de Cobán

GERMÁN ORLANDO CUYUCH SONTAY
MÉDICO Y CIRUJANO
COLEGIADO 14277

Autorización de imágenes: Foster. Diagnosis and Treatment of Uveitis

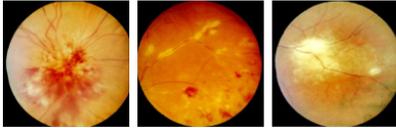
Authorization to use images



Klemen Torres <ketamed218@gmail.com>
8/06/2020 6:00 p. m.

Para: fosters@uveitis.org

[Guardar todos los datos adjuntos](#)



I write to you first of all wishing you success in your daily work, my name is Klemen Esthela Torres Alvarado, undergraduate student of the degree of Physician and Surgeon at the University of San Carlos de Guatemala, the reason for this is to be able to request authorization of the attached images published in chapter 25 page 448 of the third section of the book entitled Diagnosis and Treatment of Uveitis 2nd edition [you wrote that chapter with the collaboration of doctor maria jose capella]. I will use them in my graduation paper titled "Cytomegalovirus Retinitis in HIV / AIDS Patients in Guatemala". for academic purposes only. I will add the relevant reference.

Thank you in advance for your response.
Yours sincerely

Klemen Esthela Torres Alvarado
USAC Medical Student

RE: Authorization to use images



Stephen Foster <sfoster@mersi.com>
17/07/2020 7:26 a. m.

Para: Klemen Torres

Without objection

csf

From: Klemen Torres <ketamed218@gmail.com>
Sent: Friday, July 17, 2020 12:36 AM
To: Stephen Foster <sfoster@mersi.com>
Subject: Fwd: Authorization to use images

Índice de figuras y tablas

Índice de figuras

Figura 3.1 Aspecto clínico de la retinitis por CMV.....	20
Figura 3.2 Aspecto clínico de la retinitis por CMV.....	20
Figura 3.3 Aspecto clínico de la retinitis por CMV.....	20

Índice de tablas

Tabla 1.1 Síntomas clínicos de la infección por citomegalovirus según el compromiso inmune del paciente.....	6
Tabla 2.1. Sistema de clasificación revisado en 1993 para la definición de casos de adultos y adolescentes con VIH.....	27