

Citomegalovirus: de la primoinfección a la retinitis

Cytomegalovirus: from primoinfection to retinitis

MSc. Omer Rodríguez Martínez, Dra. Mireya Benítez Cartaya, Dra. Isabel Ambou Frutos, Dra. Daysi de la Caridad Vilches Lescaille, Dra. Claudia Hernández Cruz, Dra. Ariacna Castro Machado

Instituto Cubano de Oftalmología "Ramón Pando Ferrer". La Habana, Cuba.

RESUMEN

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. La retinitis por citomegalovirus está caracterizada por una necrosis retinal como consecuencia de efectos citopáticos virales que ocurre en pacientes en quienes la función de células T está comprometida, como resultado de trasplantes de órganos, SIDA o tratamiento inmunosupresor. El diagnóstico de retinitis por citomegalovirus puede ser confirmado por amplificación del ADN viral en muestras de humor acuoso. El tratamiento de la retinitis por citomegalovirus se basa en la actualidad en la reconstitución del sistema inmune con la terapia TARGA y combinado a una terapia anticitomegalovirus (ganciclovir, foscarnet, cidofovir y valganciclovir). El citomegalovirus está también implicado en dos formas de enfermedad del segmento anterior en adultos inmunocompetentes llamado uveítis anterior por citomegalovirus y queratitis endotelial por citomegalovirus.

Palabras clave: citomegalovirus, retinitis, uveítis, ganciclovir.

ABSTRACT

Once first infection occurs, cytomegalovirus (CMV) remains latent in myeloid progenitor cells and the intermittent viral relapsing proceeding from activated

macrophages and dendritic cells, is controlled by strong specific viral response CD4cell y CD8-cell. CMV retinitis is characterized by spreading retinal necrosis due to viral cytopathic effect occurs in patients who have impaired T-cell function as a result of transplantation, AIDS, or immuno-suppressive treatment. The diagnosis of CMV retinitis can be confirmed by PCR amplification of viral DNA in aqueous. Updated treatment for CMV retinitis is based on the immune system recovery with highly activity anti-retroviral therapy combined with anti CMV therapy (ganciclovir, foscarnet, cidofovir and valganciclovir). CMV is also implicated in two forms of anterior segment disease in immuno-competent adults, namely CMV anterior uveitis and CMV corneal endotheliitis.

Key words: cytomegalovirus, retinitis, uveitis, ganciclovir.

INTRODUCCIÓN

El citomegalovirus (CMV) es un virus ubicuo humano, y en la actualidad porta anticuerpos frente a este entre el 50 y el 85 % de la población adulta norteamericana. Tal seroprevalencia alcanza niveles del 90 % en países en desarrollo y entre homosexuales.¹ Antes del advenimiento de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA), la forma diseminada por CMV fue la infección oportunista más común en el SIDA, y la inflamación retinal fue su más importante manifestación, la cual ocurrió en el 40 % de los pacientes con SIDA. La retinitis por CMV permanece como la causa más frecuente de infección oportunista en pacientes con SIDA, y ocasionalmente es la primera infección marcadora de esta enfermedad. Es también la causa más común de infección viral congénita causante de enfermedad clínicamente relevante en neonatos, y causa enfermedad en pacientes inmunocomprometidos con leucemia, linfoma y VIH/SIDA; en los receptores de órganos y en aquellos que requieren inmunomodulación sistémica.²

La retinitis por CMV es la manifestación oftalmológica más frecuente tanto en la infección viral congénita por CMV como en el contexto del VIH/SIDA.³ En China y en el suroeste asiático, la retinitis por CMV relacionada con el SIDA es un problema de salud común en pacientes con HIV/SIDA avanzado. La enfermedad es causa de ceguera y el manejo clínico actual es comúnmente caracterizado por un diagnóstico retardado y un tratamiento inadecuado, con pronósticos clínicamente pobres (21-36 % de los ojos con retinitis por CMV están ya ciegos en el momento que por primera vez es hecho el diagnóstico por un oftalmólogo).⁴

Las infecciones intraoculares oportunistas son tan frecuentes en el SIDA que ocurren en aproximadamente del 28 al 35 %. En Estados Unidos de América se estima una prevalencia de retinitis por CMV de 6 a 38 %. Usualmente es una manifestación de estadios tardíos del SIDA, presumiblemente porque su desarrollo requiere grados muy severos de inmunosupresión y su aparición está relacionada con un peor pronóstico de sobrevivencia. El 8 % de los pacientes con SIDA desarrolla retinitis por CMV como primera manifestación y se ha encontrado que el 15 % de los pacientes con retinopatía por CMV e infección VIH no tenía el diagnóstico de SIDA hasta que la infección ocular fue descubierta.⁵

A pesar de las estadísticas expuestas, la retinitis por CMV -aun siendo la más común de las manifestaciones sistémicas de la enfermedad por CMV relacionadas con el SIDA- se convirtió en una enfermedad a la cual no se le prestó la suficiente atención en esta pandemia.⁴ Reportes recientes⁶ dan cuenta de cuán significativo es este problema en China y su asociación con niveles de depresión inmunológica severa. La retinitis por CMV ha sido estimada en el 16,8 % (19/113) de los pacientes infectados por VIH, al tener conteos celulares por debajo de 50 células/microlitro (el grupo de mayor riesgo).^{7,8}

Con el advenimiento de la TARGA, la incidencia de retinitis por CMV ha decrecido en un 80-90 %. Aunque este decrecimiento se ha detenido, esta continúa ocurriendo.⁹ Sin embargo, como resultado de los exámenes tardíos en muchos pacientes de alto riesgo, aproximadamente 1/3 de los pacientes con diagnóstico reciente de VIH en los Estados Unidos progresarán al SIDA en un año desde el diagnóstico inicial de la infección por VIH, lo que refleja una constante población de riesgo de retinitis por CMV.¹⁰

Otras tasas de incidencia de retinitis por CMV con SIDA notifican el 0,36/100 personas/años basadas en 29 casos incidentes, de 8 134 personas/año de seguimiento. La tasa fue mayor para aquellos con conteos de células CD4, inmediatamente en la primera visita por debajo de 50 células/microlitros, mientras que solamente un individuo con conteo de células de 50-99 células/microlitro y dos individuos con conteos celulares mayores de 100 células/microlitro desarrollaron retinitis por CMV. La presencia de un conteo celular de CD4 por debajo de 50 células/microlitro en la primera visita antes de la evaluación por retinitis por CMV fue el único factor de riesgo hallado y el más importante para desarrollar la retinitis.¹¹

El acceso a la atención médica es un importante factor en la ocurrencia de la retinitis por CMV. En los Estados Unidos, los pacientes diagnosticados con retinitis por CMV en la era de TARGA son significativamente menos que en la era preTARGA. La distribución racial y étnica de pacientes con retinitis por CMV y SIDA es similar a aquellos incluidos para el SIDA, y reflejan el bien conocido impacto del acceso a la atención médica de pacientes con VIH/SIDA.¹²

Aunque la infección por CMV tiene una amplia distribución mundial, la retinitis por CMV ha ocurrido primariamente en aquellos países con suficientes fuentes de atención médica para mantener al paciente con SIDA con vida lo suficientemente larga como para desarrollar bajos conteos celulares de CD4.

En países con significativa mortalidad por otras infecciones, tales como tuberculosis, que ocurren a altos niveles de CD4, hay una población limitada de pacientes con SIDA en riesgo de retinitis por CMV (con conteos celulares menores de 50 células/microlitro). En aquellos países con niveles intermedios de alcance de la atención médica, pero no de acceso total al TARGA, la incidencia de retinitis por CMV es similar al de Estados Unidos en la era preTARGA. No obstante, la frecuencia de retinitis por CMV ha sido reportada tradicionalmente como baja en el África SubSahariana (menos 10 % y frecuentemente 1-2 %); pero más altas en Sur-Asia y Sudeste de Asia (aproximadamente 20,30 %).^{13,14}

La repercusión sistémica y devastadora afectación ocular del CMV producidos en estadios de inmunosupresión severa como en el SIDA avanzado, unido a la baja incidencia en Cuba justificada por la cobertura accesible a la atención médica y a la terapia antirretroviral de gran actividad, y que por tanto en no pocas ocasiones esta infección es desestimada, son juicios que motivan dicha revisión. No encontramos asimismo estudios que expongan la situación actual de esta enfermedad en Cuba.

Se decide realizar entonces una exploración amplia de la literatura más actualizada de los últimos 5 años enfocada en publicaciones de expertos y colectivos con serios estudios del tema, con el objetivo de conocer detalles específicos relacionados con el virus CMV desde su instalación y reconocimiento por el sistema inmunológico hasta la instalación de la retinitis con franca inmunosupresión del paciente, así como actualizar las pautas terapéuticas más recomendadas en esta situación de salud.

DESARROLLO

La búsqueda y localización de la información a partir del año 2009, se apoyó en la elección de las palabras clave/descriptores (términos MeSH) que configuraron el perfil de búsqueda, y asimismo facilitaron la exploración de las fuentes de información. Para esto se utilizó MeSH Database de PubMed. Incluyó además una extensa revisión de artículos científicos en Google Académico y otros mega buscadores de revisión sistemática mediante TRIP database (<http://www.tripdatabase.com/>) y Cochrane (<http://www.thecochranelibrary.com>). Se utilizaron los siguientes descriptores: retinitis, citomegalovirus, retinitis, ganciclovir y SIDA. La búsqueda bibliográfica incluyó, además, libros de texto actualizados de la especialidad muy útiles para profundizar en el tema.

ASPECTOS BIOLÓGICOS DEL CITOMEGALOVIRUS Y SU INSTALACIÓN CELULAR

El CMV es un ADN virus de doble cadena larga perteneciente al subgrupo β familia herpesviridae (virus Herpes Humano 5). Es transmitida de persona a persona a través de la saliva, por la leche materna o por contacto sexual, también transmitido a través de trasplantes de órganos. La infección primaria por CMV puede ocurrir a cualquier edad. En niños la primoinfección usualmente causa enfermedad febril inespecífica de duración de 1 a 3 semanas asociada a linfocitosis transitoria y pruebas funcionales hepáticas anormales. Durante la infección primaria hay una viremia transitoria a través de la cual el virus alcanza todas las partes del cuerpo incluyendo la médula ósea.

Una vez que el CMV infecta una célula, el genoma ADN viral migra hacia el núcleo celular. El curso subsiguiente de la infección depende del estado de activación/diferenciación de la célula. En ciertos tipos celulares en las cuales la replicación viral es completamente permitida como en los fibroblastos y células endoteliales, hay una cascada regulada temporalmente de la expresión del gen viral.

Los primeros genes virales que son transcritos son tempranamente genes inmediatos que codifican la unión DNA viral a proteínas los cuales regulan la expresión de otros genes virales, seguida de genes que inician tempranamente la replicación genómica viral del ADN, y de genes tardíos que codifican proteínas estructurales virales que se ensamblan para formar nuevas partículas virales.

DE CÓMO EL CITOMEGALOVIRUS COMIENZA A BURLAR EL SISTEMA INMUNOLÓGICO

En contraste, en la médula ósea el CMV infecta las células progenitoras mieloides CD34, en las cuales el ADN específico celular humano, unido a proteínas en el núcleo, se une al promotor-temprano-inmediato de CMV e inhibe la transcripción; por tanto, bloquea la producción de partículas infecciosas. De hecho, en estas

células mieloides progenitoras no admitidas, el virus se torna latente —el genoma viral persiste en el núcleo pero expresando solamente un número muy limitado de genes virales— y es, por tanto, muy difícil detectarlo por el sistema inmune y erradicarlo. Como las células mieloides progenitoras infectadas se dividen y diferencian en monocitos, el virus es trasladado desde la médula ósea hasta los monocitos circulantes y subsecuentemente en los macrófagos tisulares y células dendríticas por todo el cuerpo.

DE LA LATENCIA A LA REACTIVACIÓN

Cuando los macrófagos latentemente infectados, y subsecuentemente las células dendríticas, se convierten en altamente activadas (ejemplo: como arte de su respuesta apropiada a alguna bacteria intercurrente o infección viral), la condición dentro del núcleo cambia. El ADN celular humano, unido a proteínas previamente acopladas al promotor temprano-inmediato del CMV desaparece, y permite al virus reactivarse desde el estado de latencia. Ahora la cascada completa de la expresión génica lleva a la producción de partículas virales infecciosas que son liberadas desde las superficies epiteliales en la faringe, mamas y tracto genital. Por tanto, en portadores sanos de CMV, la reactivación asintomática y la liberación de CMV ocurre intermitentemente durante toda la vida, especialmente durante enfermedades intercurrentes. La reactivación del virus es normalmente controlada por el sistema inmune, pero en pacientes inmunocomprometidos el CMV puede causar una seria enfermedad.

DE LA IMPORTANCIA DE LAS CÉLULAS T EN LA RESPUESTA INMUNE CONTRA EL CITOMEGALOVIRUS

En respuesta a la infección primaria por CMV, los anticuerpos anti-CMV son producidos inicialmente como IgM seguido de IgG, los cuales persisten por larga vida. Sin embargo, la mayor respuesta inmune contra el CMV son las células CD4 y CD8. Los pacientes con severo daño de la respuesta de las células T, pueden desarrollar una severa enfermedad a pesar de tener anticuerpos anti-CMV, como ocurre en los estadios avanzados de infección por VIH. Las células T tienen un receptor antigénico altamente específico en su superficie, el cual es generado a través de la recombinación génica durante el desarrollo de células T en el Timo.

El antígeno receptor reconoce péptidos cortos que son presentados por las moléculas clase MHC sobre la superficie de las células infectadas por el virus. Las células CD4 reconocen péptidos derivados de proteínas extracelulares presentadas por las moléculas MHC clase II, mientras que las células CD8 reconocen péptidos derivados de proteínas intracelulares presentados por las moléculas MHC clase I.

Cuando los receptores de las células T reconocen a un péptido específico sobre una célula dendrítica en un nódulo linfático, estas experimentan una proliferación clonal mantenida y una diferenciación en efectores altamente activados de células T que secretan citocinas y/o células killer infectadas viralmente. Una vez la infección viral inicial ha sido controlada, la mayoría de las células T activadas mueren por apoptosis, pero las que permanecen, persisten como una población expandida de células T específicas de memoria circulantes que pueden experimentar una rápida proliferación cuando encuentran un virus de nuevo.

La respuesta celular CD8 contra el CMV típicamente se enfoca en un número pequeño de péptidos derivados de un número relativamente pequeño de proteínas virales, como las proteínas tempranas-inmediatas IE-1 y la fosfoproteína tegumentaria pp65. El péptido preciso que es reconocido depende de cuál molécula MHC clase I la persona posee, porque una molécula MHC clase I dada

preferencialmente se une a péptidos de 8-10 aminoácidos, que tiene el característico aminoácido en la posición clave (ejemplo: HLA-B27 preferencialmente unido a péptidos que poseen un residuo de arginina en la posición 2). Durante la primoinfección por CMV hay activación de diferentes clones de células T que reconocen a un péptido viral individual, con una concentración clonal progresiva dentro de pocas semanas, con contracción de clones de más baja afinidad derivada de la apoptosis. Sin embargo, una mantenida expansión de unos pocos clones dominantes de alta afinidad persiste a altos niveles por muchos años.

Cuando clones independientes de células T que reconocen a un péptido viral dado son obtenidas de diferentes portadores sanos de CMV, los clones de células T muestran frecuentemente marcada similitud en la estructura de sus células T receptoras, porque esto le confiere una alta afinidad por el péptido viral particular.

Contrario a esta fuerte y mantenida la respuesta celular CD8, durante su evolución el CMV ha adquirido un juego de genes que codifican proteínas virales, las cuales específicamente interfieren con la presentación del antígeno vía MHC clase I (interfiriendo con el transporte de péptidos dentro del retículo endoplásmico, o bloqueando el movimiento de complejos péptido-MHC a la superficie celular o retirando los complejos péptido-MHC del retículo endoplásmico hacia dentro del citoplasma para la prematura degradación).

Durante la reactivación viral desde la latencia en una célula presentadora de antígenos como una célula dendrítica o macrófago, esta evasión inmune de genes puede enmascarar al virus por el tiempo justo para infectar a células adyacentes y alcanzar una superficie epitelial, y por tanto transmitir la infección a otra persona, antes de que las células CD8 específicas arriben y liquiden a las células viralmente infectadas.

¿EXISTE SUSCEPTIBILIDAD GENÉTICA A LA RETINITIS POR CITOMEGALOVIRUS?

Los factores genéticos del hospedero juegan un importante papel en el curso de la infección por VIH. El polimorfismo en un limitado número de genes, típicamente relacionado con la respuesta inmune. Acontece por aproximadamente un 50 % de variabilidad en el tiempo desde la adquisición del VIH al desarrollo del SIDA en la era preTARGA e influencia de la respuesta a la TARGA.¹⁵

Un estudio de diversidad genética realizado con colaboración entre el laboratorio del Instituto Nacional para el Cáncer y los estudios de complicaciones oculares del Grupo de Investigaciones del SIDA, pusieron en claro el efecto genético del hospedero sobre el desarrollo de la retinitis por CMV entre pacientes con SIDA.¹⁶

El receptor de IL-10 tiene 2 subunidades (IL-10R1 y IL-10R2), y los polimorfismos en el gen IL-10R1 fueron asociados con el desarrollo de retinitis por CMV en pacientes con SIDA. Fue demostrado que el aminoácido que cambia el polimorfismo rs2229114 en el gen IL-10R1 fue protector contra la retinitis por CMV (OR= 0,44; $p= 0,033$), y los pacientes homocigóticos para este polimorfismo no habían desarrollado retinitis por CMV en el estudio. El análisis de los haplotipos mostraron que la secuencia AACAGGT fue protectora contra la retinitis por CMV (OR= 0,14; $p= 0,04$), mientras que la secuencia AGCAGGC fue asociada con retinitis por CMV (OR= 6,21; $p= 0,03$), y estos análisis de haplotipos coincidieron con los análisis del polimorfismo del nucleótido solo, ya que el polimorfismo en el gen IL-10R1 ha sido demostrado que inhibe el efecto de IL-10 sobre monocitos, y de disminuir la actividad de la cmvIL-10 h, estos datos tienen plausibilidad biológica.¹⁵

EL CITOMEGALOVIRUS CONSIGUE LLEGAR A LA RETINA

Se produce por vía hemática a través de monocitos y leucocitos polimorfonucleares. El virus infecta las células endoteliales vasculares y la transmisión del virus se produce célula a célula por toda la retina. El virus alcanza las células gliales y del epitelio pigmentario, con destrucción necrótica de todas las capas retinianas. La coroides suele estar respetada, aunque puede mostrar cambios inflamatorios mínimos con infiltrado neutrofilico.^{1,2}

La retinitis por CMV ocurre en pacientes en los que ha fallado la generación de una respuesta primaria de células T contra el virus (en trasplantes de órganos sólidos o trasplante de órganos halogénicos de medula ósea) o en pacientes que son portadores de CMV, pero en los cuales ha decrecido previamente la respuesta efectiva CMV-Células T específica por existir enfermedad (SIDA) o tratamiento inmunosupresivo (incluyendo quimioterapia por enfermedad maligna).

El factor de riesgo primario para retinitis por CMV parece ser el nivel de deficiencia inmunológica, como es determinada por las células CD4, pero otros factores de riesgo contribuyen. Estos otros factores incluyen el nivel de células CD8 (células cito tóxicas), daño retinal vascular, como evidencia de microangiopatía en la retina (conocida como retinopatía del SIDA o retinopatía del VIH), y la bacteriemia por complejos *Mycobacterium avium* (MAC).¹²

DEL TRASPLANTE DE ÓRGANOS Y DESAFÍOS DEL CITOMEGALOVIRUS

En trasplante de órganos sólidos, el riesgo es mayor en pacientes CMV-negativo que reciben órganos de un donante CMV-positivo, porque el virus es transferido hacia dentro del receptor, al mismo tiempo que las células T del receptor son deliberadamente suprimidas por drogas inmunosupresoras para prevenir el rechazo del haloinjerto.

Aunque estos donantes+/receptores normalmente reciben tratamiento profiláctico antiCMV durante los primeros 3 meses después del trasplante, cuando esta profilaxis antiviral cesa, la viremia causada por el CMV usualmente sigue y con frecuencia a altos niveles. En esta instalación, la retinitis por CMV puede ocurrir como media a los 9 meses (rango de 4 meses a 13 años) después del trasplante; es frecuentemente bilateral, y requieren tratamiento antiviral prolongado hasta que los niveles de terapéutica inmunosupresora pueda ser reducida, lo que permite generar la respuesta primaria de células T contra el CMV acompañada por una respuesta de anticuerpos antiCMV.¹⁷

En trasplantes halogénicos de medula ósea, la quimioterapia citotóxica erradica la leucemia/linfoma, pero también elimina el sistema inmune del receptor. La subsiguiente infusión del donante de médula ósea que contiene células T requiere terapia inmunosupresiva para prevenir la enfermedad del injerto *versus* Hospedero (GVHD: graft vs. host disease). El riesgo de retinitis por CMV es mayor en pacientes CMV-positivos que han recibido médula ósea de un donante CMV-negativo en los cuales sus células T no se han encontrado antes con el CMV. La retinitis por CMV ocurre como promedio a los 8 meses (rango 8 meses a 12 meses) después del trasplante, principalmente en aquellos donantes-/receptores+ que han tenido previamente viremia por CMV en los 3 primeros meses después del trasplante, y quienes también tienen GVHD crónica que requiere un tratamiento inmunosupresivo más intenso.

RETINITIS POR CITOMEGALOVIRUS Y UVEÍTIS POR RECUPERACIÓN INMUNE

En la infección por VIH, la retinitis por CMV ocurre en la enfermedad avanzada cuando los conteos de células CD4 es menor de 50 células/microlitro (rango normal 500-2000/microlitro), cuando células CMV-T específicas circulantes están aún presentes, pero su función está considerablemente reducida. Como la combinación de la TARGA controla la replicación y restaura el número y función de las células CD4, y por tanto brinda a la mayoría de los infectados por VIH una expectativa de vida cercana a la normal, en países donde el tratamiento efectivo anti-VIH está disponible la incidencia de retinitis por CMV asociada al VIH ha decrecido sustancialmente. Después de iniciado el tratamiento anti-VIH, una proporción de pacientes (típicamente aquellos en que los conteos de células CD4+T es menor de 50 células/microlitro) desarrolla un síndrome inflamatorio de reconstitución inmune, en los que la respuesta celular T redespertada contra organismos muertos o en vías de morir, causa un incremento paradójico en la inflamación y los síntomas. Por tanto, en hasta un 40 % de los pacientes infectados por VIH con retinitis por CMV, la iniciación del tratamiento anti-VIH lleva a una uveítis por recuperación inmune, que puede incluir uveítis anterior, catarata, vitritis, edema macular cistoide, edema del disco y formación de membrana epirretinal y en los que el tratamiento con cortico-esteroides es frecuentemente necesario.¹⁸⁻¹⁹

Se reserva el término de uveítis de recuperación inmune a la inflamación ocular que aparece en el contexto de un síndrome inflamatorio de reconstitución inmune. La gravedad ocular se ha relacionado con el nivel de recuperación inmunológica, la extensión de la retinitis (los pacientes con más de un 39 % de retina afectada, tienen más riesgo), la carga viral de antígenos de CMV intraocular y el tratamiento previo. Hasta un 66 % de los pacientes con retinitis por CMV y síndrome inflamatorio de reconstitución inmune tienen HLA A2, B44 y DR4, lo que sugiere una predisposición genética.

El espectro clínico de una uveítis por recuperación inmune va desde una vitritis asintomática, pasando por una vitritis leve transitoria a una vitritis persistente con miodesopsias, pérdida de visión, edema macular cistoide y formación de membranas epiretinianas.¹ En los pacientes con terapia TARGA y retinitis por CMV previa con diagnóstico de uveítis por recuperación inmune es necesario descartar otras causas de panuveítis como la sífilis o la retinitis herpética. El tratamiento de las uveítis por recuperación inmune depende de la intensidad de la inflamación, donde los corticoides son las drogas de elección y eligen la vía de administración según la gravedad del caso.

DIAGNÓSTICO DE RETINITIS POR CITOMEGALOVIRUS

Los síntomas de presentación de la retinitis por CMV dependen de la localización de las lesiones retinianas, ya que algunas lesiones periféricas de pequeño tamaño pueden ser asintomáticas. El 88 % de los pacientes con HIV con retinitis por CMV presentan síntomas al momento del diagnóstico. Los síntomas más frecuentes son disminución de la agudeza visual (67 %), miodesopsias (49 %), fotopsias (16 %), dolor ocular (7 %) y escotomas (3 %).¹

No suelen existir signos externos de inflamación, aunque en algunas ocasiones hay un Thyndall fino con precipitados queráticos. De existir la vitritis es mínima. La vasculitis es también infrecuente; cuando aparece puede tener el aspecto de una angeítis en vidrio deslustrado. La neuritis óptica en forma de papilitis, se produce en el 4 % de los pacientes, bien en forma primaria o tras la afectación desde la retina peripapilar. Conlleva una importante pérdida visual, aunque responde bien al tratamiento.

Los efectos citopáticos directos del CMV producen la característica apariencia de retina pálida, necrótica frecuentemente con áreas focales de hemorragias, en una distribución sectorial con diseminación centrifuga a todo lo largo de las arcadas vasculares. Cuando la retinitis se inactiva seguida de tratamiento antiCMV, la retina permanece delgada y atrófica asociada a acúmulos de epitelio pigmentario. La pérdida visual ocurre principalmente por extensión directa de la retinitis hacia la mácula o la cabeza del nervio óptico o por desprendimiento de retina.

El diagnóstico es eminentemente clínico, en presencia de una retinitis necrotizante aguda compatible con el cuadro típico en un paciente con SIDA y cifras de CD4 inferiores a 50 células/microlitro. A pesar de que la concentración media de ADN de CMV en el acuoso es 10 veces menor que en el vítreo,²⁰ puede ser confirmado el diagnóstico por amplificación del ADN viral en muestras de acuoso, con una sensibilidad reportada cercana al 100 %.

Recientemente se ha propuesto el empleo de retinografías para el telediagnóstico de retinitis por CMV en zonas en desarrollo, en la que la incidencia de VIH sobrepasa la capacidad de los oftalmólogos locales para realizar el *screening*.²¹ La concentración de ADN de CMV en el acuoso también está directamente relacionada con el área de retinitis por CMV activa.

En el inicio, el paciente puede estar asintomático hasta que la enfermedad progresa y afecta la visión. Sin tratamiento, la lesión se extiende progresivamente hasta afectar áreas extensas de la retina, y produce alteraciones del campo visual y la ceguera;⁵ esto resalta la importancia de los exámenes de rutina para el tratamiento temprano de la infección.

Se han descrito tradicionalmente tres variantes de lesiones coriorretinianas activas en la retinitis por CMV:³

1) *Retinitis clásica o fulminante*. Extensas áreas de hemorragias retinianas sobre un fondo blanquecino, edematoso de retina necrótica, que típicamente aparece en el polo posterior, desde el disco hasta las arcadas vasculares, siguiendo la distribución de la capa de fibras nerviosas y asociada con los vasos sanguíneos.

2) *Forma granular o indolente*. Localizada más frecuentemente en la retina periférica, caracterizada por poco o ausente edema retinal, hemorragias o envainamiento vascular con retinitis activa que progresa desde los bordes de la lesión.

3) *Forma perivascolar*. Frecuentemente descrita como una variante de angeítis en escarcha, una perivasculitis idiopática retinal inicialmente descrita en niños inmunocompetentes.

Otros autores citan el patrón hemorrágico como una de las tres variantes clásicas junto a la retinitis fulminante o clásica y la forma granular o indolente, en el que predominan las hemorragias retinianas intercaladas con la necrosis retiniana y no describen la forma perivascolar como patrón.

En aquellos pacientes con necrosis retiniana de espesor completo, puede aparecer un desprendimiento de retina (DR) regmatógeno, cuya incidencia se ha reducido en la actual era TARGA hasta en un 60 %, ²² pero que sigue siendo la complicación más frecuente tras una retinitis por CMV. El DR, que puede ser bilateral, es más frecuente en pacientes sin mejoría inmune, lesiones grandes o de localización anterior.

RETINITIS POR CITOMEGALOVIRUS EN NIÑOS

La retinitis por citomegalovirus es la infección más frecuente dentro de las virales intrauterinas, que afecta entre el 0,5 y el 2 % de los recién nacidos vivos. El 5-30 % de los niños con afectación general presentan evidencia de implicación ocular. Al contrario que en los adultos, la retinitis por CMV solo aparece en el 5 % de los niños con SIDA y muestra predisposición por el polo posterior y la afectación bilateral.

DROGAS PARA EL TRATAMIENTO DEL CITOMEGALOVIRUS

Después que las células infectadas por CMV son difundidas, el ganciclovir es primeramente fosforilado por la quinasa viral UL97; seguidamente fosforilado por las quinasas celulares a ganciclovir trifosfato, que es el que inhibe la polimerasa viral UL54 del ADN. El valganciclovir es un ester de valina del ganciclovir. Siguiendo la absorción intestinal, el ester de valina es abierto naturalmente para liberar el ganciclovir libre.

El foscarnet es un inhibidor directo del ADN de la polimerasa viral y no requiere fosforilación. El cidofovir es fosforilado por las quinasas celulares a difosfato de cidofovir, el cual inhibe la polimerasa del ADN viral. Como el cidofovir no requiere de fosforilación por la UL97, este permanece efectivo contra las cepas de CMV que se han convertido en resistentes al ganciclovir como resultado de mutaciones puntuales en el UL97. El cidofovir difosfato tiene una vida media intracelular muy larga, que hace posible una infusión cada 2 semanas.

Durante el tratamiento con ganciclovir intravenoso o valganciclovir oral, el pico de concentración de ganciclovir en plasma es típicamente de 7,0-9,0 mg/L, mientras que los valores más bajos de concentración plasmática son de 1,0-2,0 mg/L. La concentración del ganciclovir en el vítreo es típicamente de 0,9-1,2 mg/L, cercano a la concentración mínima requerida para inhibir la replicación del CMV.

La penetración del foscarnet desde el plasma hacia el vítreo es similarmente modesta. Después de la inyección intravítrea de ganciclovir es alcanzada una concentración mucho más alta, típicamente mayor a 20 mg/L a las 72 horas después de la inyección. Durante la terapia parenteral prolongada para el CMV en pacientes severamente inmunocomprometidos, la selección de drogas para cepas resistentes de CMV suele ocurrir. Estudios reportan que antes del tratamiento, 1 % de las cepas de CMV fueron resistentes al ganciclovir; después de 6 meses de tratamiento, 11 % fueron resistentes, y después de 9 meses 27 %. En el caso del foscarnet, antes del tratamiento el 2 % de cepas fueron resistentes; después de 6 meses de tratamiento el 26 % fueron resistentes y después de 9 meses el 37 %.²

TRATAMIENTO DE LA RETINITIS POR CITOMEGALOVIRUS

La disponibilidad de la TARGA en el mundo industrializado ha resultado en una disminución en un 80 % de nuevos casos por año de retinitis por CMV y de complicaciones asociadas incluidas el desprendimiento de retina, el cual está por sí mismo asociado con el tamaño de la lesión por el CMV. Este decrecimiento parece haberse estabilizado y los nuevos casos de retinitis por CMV continúan ocurriendo entre pacientes en los cuales la TARGA ha fallado y en aquellos que experimentan reconstitución inmunológica pero fallan en el desarrollo de una inmunidad específica contra el CMV.³

El tratamiento de la retinitis por CMV combina hoy en día la reconstitución del sistema inmune con la terapia TARGA y con una terapia antiCMV.¹ Esto es particularmente importante dado que la retinitis por CMV confiere un incremento

con mucho en el riesgo de mortalidad en pacientes con conteos celulares de CD4 menor de 100 células/microlitro (un efecto no visto con conteos de 100 células/microlitro) y también dado por el claro beneficio contra la mortalidad asociado a la terapia sistémica antiCMV. La infección resistente por CMV está además asociada con un incremento en la mortalidad en pacientes con VIH/SIDA que reciben tratamiento para retinitis por CMV.

Se recomienda altas dosis de inducción tanto con ganciclovir intravenoso a razón de 5 mg/kg dos veces al día o con foscarnet 90 mg/kg dos veces al día por dos o tres semanas, seguido de pauta terapéutica de mantenimiento a dosis baja diaria de valganciclovir oral 900 mg dos veces al día por tres semanas, seguida de terapia de mantenimiento de 900 mg diarios.

La inyección intravítrea de ganciclovir o foscarnet y el implante de ganciclovir liberan sostenidamente concentraciones terapéuticas de la droga hasta 8 meses. Son altamente efectivos en el tratamiento de la enfermedad intraocular y pueden ser alternativas útiles en aquellos pacientes que no toleran la terapia intravenosa sistémica por la mielotoxicidad; sin embargo, esta pauta no protege contra la infección extraocular sistémica por CMV y la extensión al ojo adelfo.

El implante intraocular de ganciclovir conlleva un costo quirúrgico y riesgo de complicaciones posquirúrgicas, y las tres más frecuentes son: la catarata, la hemorragia vítrea y el desprendimiento de retina.²³ La combinación de este tratamiento con valganciclovir oral puede superar esta limitación y ser particularmente efectiva en aquellos pacientes que tienen amenazada la visión posteriormente a la instalación de la retinitis focal. Ningún estudio ha demostrado superioridad entre las drogas de elección citadas; los criterios para la selección dependen de sus perfiles de seguridad y eficacia así como de otras consideraciones.

En la era preTARGA, el uso de los implantes de ganciclovir intraocular es claramente superior al ganciclovir intravenoso.²⁴ El valganciclovir es hoy en día el tratamiento de elección en la mayoría de los pacientes, por su posología cómoda, menor costo y reducida tasa de complicaciones. En inducción ha demostrado ser igual de eficaz que el ganciclovir intravenoso, ya que ha prevenido el desarrollo de la enfermedad sistémica en el 83 % de los pacientes y de retinitis contralateral en el 94 %.¹

En pacientes en régimen de TARGA con retinitis por CMV que experimentan recuperación inmune sostenida (conteos celulares de CD4 mayores o iguales a 100 células/microlitro por un período de 3 a 6 meses), la terapia sistémica antiCMV de mantenimiento puede ser discontinuada de forma segura. Los pacientes que no reciben régimen de TARGA pueden requerir solamente 6 meses de terapia antiCMV con buena reconstitución inmune, mientras que aquellos tratados con TARGA pueden requerir largos períodos de terapia de mantenimiento. Además, la terapia antiCMV agresiva iniciada al mismo tiempo que la TARGA puede reducir la incidencia de uveítis por recuperación inmune. A pesar de la recuperación inmune, los pacientes con historia de retinitis por CMV que discontinúan la terapia de mantenimiento antiCMV permanecen en riesgo para la recurrencia y deben tener un régimen de seguimiento de hasta 3 meses de intervalo.³

El ganciclovir intravenoso ha demostrado control total o parcial de la retinitis en un 81 % de los casos. La suspensión del tratamiento provoca un alto índice de recurrencia, lo cual justifica una terapia de mantenimiento. A pesar de esto la recurrencia se presenta aun en 30 a 50 % de los pacientes. El ganciclovir produce neutropenia severa (neutrófilos menos de 500/mm³) en 13 a 38 % de los pacientes que lo reciben; por este efecto de supresión medular no debe ser usado nunca junto a zidovudina ni en pacientes con neutropenia severa previa.⁵ Como alternativa en

los casos de neutropenia severa, se ha hecho tratamiento con inyección intravítrea de ganciclovir o con foscarnet sódico intravenoso, un inhibidor de la DNA polimerasa.

El tratamiento sistémico de la retinitis por CMV con valganciclovir es el estándar de los tratamientos en los países occidentales. Sin embargo, la inyección intravítrea por sí sola no es adecuada. El tratamiento sistémico oral con valganciclovir debiera ser accesible y ampliamente disponible. Incluso en pacientes en que falla la TARGA, la reducción de la mortalidad ha sido observada con el tratamiento sistémico de la retinitis por CMV.²⁵

El umbral recomendado para la interrupción de la terapia antiCMV es el conteo de células CD4 por encima de 100 células/microlitro,^{1,2} la inactividad de la retinitis y una bajada en los títulos de HIV de al menos 100 veces. Es preferible que sea a niveles indetectables.¹ Ante tal situación, el tratamiento de mantenimiento se puede retirar sin empeorar la situación de la retinitis.²⁶

Por existir un retardo en la restauración inmunitaria específica después de la subida de las células CD4, no se debe interrumpir la terapia antiCMV hasta después de un período mínimo de 6 meses, una vez que el conteo de células CD4 esté por encima de 100 células/microlitro.²⁷ Aquellos pacientes con retinitis por CMV, incluso sin TARGA, con al menos lesiones periféricas pequeñas, debieran ser tratados para el CMV para reducir así la incidencia de uveítis por recuperación inmune²⁸ (tabla).

Tabla. Tratamientos más empleados para la retinitis por citomegalovirus

-	Ganciclovir	Foscarnet	Cidofovir	Valganciclovir
Inducción	IV: 5 mg/kg/12 horas 2-3 semanas	IV: 60 mg/kg/3/veces día 2-3 semanas	IV: 5 mg/kg/semana 2 semanas	VO: 900 mg/12 horas 3 semanas
Mantenimiento	IV: 5 mg/kg/día	IV: 30-40 mg/kg 3 veces/día	IV: 5 mg/kg cada 2 semanas	VO: 900 mg/día
Efectos adversos Principales	Supresión de médula ósea	Nefrotoxicidad	Nefrotoxicidad y uveítis	Supresión de médula ósea
Ventajas	Terapia sistémica	Terapia sistémica Actividad antiVIH	Terapia sistémica, régimen IV más barato. Buena posología. No requiere catéter permanente	Terapia sistémica posología oral, baja frecuencia. No requiere catéter
Desventajas	Toxicidad hematológica	Nefrotoxicidad, infusiones prolongadas diarias	Nefrotoxicidad. Requiere hidratación	Toxicidad hematológica

El tratamiento está indicado, por tanto, en monoterapia del valganciclovir oral.¹ Esto también apunta a que el retardo en el inicio de la TARGA hasta después que la retinitis haya sido controlada pudiera ser hasta beneficioso. Sin embargo, esta aproximación debe ser puesta en una balanza por los riesgos de otras infecciones oportunistas si la terapia antirretroviral es retardada. Un estudio aleatorio en el que la TARGA fue iniciada aproximadamente 2 semanas después de la terapia por infección oportunista *versus* aproximadamente 6 semanas, demostró un riesgo significativo mayor de eventos relacionado al SIDA en el último grupo.²⁸

El valganciclovir es una droga esencial para el desarrollo exitoso de programas para el manejo de la retinitis por CMV en China y todo el sureste de Asia. El acceso a oftalmólogos ha sido un problema en pacientes con SIDA en China, y aunque un médico no oftalmólogo puede desarrollar habilidades para un examen oftalmológico

óptimo, el manejo del desprendimiento de retina y la uveítis por recuperación inmune, así como las mayores complicaciones de la retinitis por CMV, requieren de un especialista. La retinitis por CMV ha sido clínicamente ignorada, en parte por la complejidad percibida y a expensas del tratamiento, y este obstáculo puede ser superado haciendo más accesible el Valganciclovir y garantizando una amplia disponibilidad.⁴

Como norma, y teniendo en cuenta los protocolos de actuación de 2009 y los actualizados de 2013 a publicar en 2014, en el Servicio de Uveítis del Instituto Cubano de Oftalmología "Ramón Pando Ferrer" se pauta una exhaustiva evaluación interdisciplinaria a estos pacientes. La interconsulta inmediata y en permanente retroalimentación facilita una relación estrecha y directa con especialistas en Medicina Interna de este centro, así como de enfermedades infecciosas radicados en el Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri", lo cual es otro de los aspectos a tener en cuenta en el manejo en estos casos.

ENFERMEDAD DEL SEGMENTO ANTERIOR POR CITOMEGALOVIRUS

En los últimos 5 años, el compromiso del CMV ha sido notado en aumento en dos formas de enfermedad del segmento anterior: uveítis anterior y endotelitis. En ambas, el ADN del CMV es detectado en el humor acuoso por reacción de polimerasa en cadena (PCR). En la patogénesis, no queda claro aún si la reactivación por CMV es la causa primaria de la inflamación o si la reactivación local de CMV ocurre en el segmento anterior como consecuencia secundaria de activación de macrófagos y células dendríticas provocada por una causa primaria diferente (como ocurre en la reactivación local en pacientes que tienen colitis ulcerativa o colitis asociada a *Clostridium difficile*).²

Uveítis anterior por citomegalovirus

Aunque es poco común, la infección por CMV puede producir una uveítis anterior unilateral crónica o recurrente asociada a hipertensión y grados variables de atrofia sectorial del iris en pacientes adultos inmunológicamente competentes. Son generalmente subclínicas.^{3,29,30} Su característica fundamental es que son crónicas de intensidad moderada. Son típicos los PK múltiples, difusos de márgenes estrellados o reticulares (presentes en el 92 % de pacientes con SIDA y retinitis por CMV). Es rara la existencia de sinequias y de atrofia de iris. También es infrecuente que afecten el segmento posterior.³⁰

Esta asociación está basada en la demostración tanto de del ADN del CMV a través del PCR, así como la presencia de anticuerpos intraoculares directos antiCMV detectados por ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay), unido a los correspondientes resultados negativos para HSV y VZV en muestras de acuoso.³

La uveítis anterior puede no responder a los esteroides tópicos. Generalmente hay respuesta clínica con el uso de terapia antiCMV, pero la inflamación frecuentemente recurre después que la terapia antiCMV se detiene. La estrategia más efectiva de tratamiento para esta inflamación recurrente aún no está clara, por lo que son necesarios otros estudios clínicos.²⁹ La uveítis anterior por CMV requiere de tratamiento específico prolongado sistémico antiCMV, más frecuentemente con valganciclovir, ya que las recaídas son más comunes con la suspensión de la terapia.³

Endotelitis, edema corneal y citomegalovirus

Se presenta clínicamente con pérdida de células endoteliales, edema corneal estromal local y precipitados queráticos, algunas veces acompañados por un

aumento de la presión intraocular, o atrofia del iris en adultos inmunocompetentes.³¹ Una carga viral alta en el acuoso ha sido asociada con incremento en la pérdida de células endoteliales. En algunos reportes, el desarrollo de la endotelitis por CMV fue precedido por inmunosupresión sistémica o local o cirugía penetrante corneal. En la mayoría de los casos, el tratamiento sistémico antiCMV ha sido seguido de mejoría en la endotelitis y de la presión intraocular. Como la endotelitis corneal ha sido también relacionada con reactivaciones por VHS o VVZ, el diagnóstico exacto por PCR del acuoso es necesario para asegurar el tratamiento antiviral correcto.²⁵

CONCLUSIONES

La vía obvia para perfilar el manejo clínico de la retinitis por CMV es la de monitorear todos los pacientes con conteos de células CD4 menores de 100 células/microlitro con oftalmoscopia indirecta en el momento de su primera consulta, y para garantizar un tratamiento sistémico oral el uso de valganciclovir cuando la retinitis por CMV es detectada. El tratamiento de la retinitis por CMV se basa hoy en día en la reconstitución del sistema inmune con la terapia TARGA, combinado con una terapia antiCMV (ganciclovir, foscarnet, cidofovir y valganciclovir). El tratamiento de infecciones oportunistas es parte integral del manejo del HIV. Con el apropiado entrenamiento y apoyo, y con el pesquiasaje de la retinitis por CMV, el tratamiento puede ser manejado por los clínicos dedicados a VIH, así como también otras infecciones oportunistas. El CMV está también implicado en dos formas de enfermedad del segmento anterior en adultos inmunocompetentes llamado uveítis anterior por CMV y queratitis endotelial por CMV.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Civera AA. Avances en el diagnóstico y tratamiento de las infecciones intraoculares. Sociedad Española de Oftalmología. 2012.
2. Carmichael A. Cytomegalovirus and the eye. Cambridge Ophthalmological Symposium. Eye. 2012;26:237-40.
3. Liesegang TJ, Deutsch TA, Grand MG. Basic and clinical science course. Section 9. Intraocular inflammation and uveítis. San Francisco: American Academy of Ophthalmology. 2003. pp. 61-74.
4. Heiden D, Saranchuk P. CMV retinitis in China and SE Asia: the way forward. BMC Infectious Diseases. 2011 [citado 16 de mayo de 2014];11:327. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/11/327>
5. Tobaru L, Morales L, Barriga G, Carbone Á, Cuéllar L, Gotuzzo E, Sánchez J, Campos P. Manifestaciones oftalmológicas en el SIDA. Rev Méd Hered. 2013 [citado 16 de mayo de 2014];4(2). Disponible en: <http://www.upch.edu.pe/famed/revista/index.php/RMH/article/view/1452/0>
6. Shi Y, Lu H, He T, Yang Y, Liu L. Prevalence and clinical management of cytomegalovirus retinitis in AIDS patients in Shanghai, China. BMC infectious diseases; 2011;11(1):326.
7. Geng S, Ye JJ, Zhao JL, Han Y. Cytomegalovirus retinitis associated with acquired immunodeficiency syndrome. Chin Med J. 2011;124(8):1134-8.

8. Huang LF, Tang XP, Cai WP, Chen XJ, Lei CL, Zhang FC: An analysis of opportunistic infection in 762 in patients with human immunodeficiency virus infection in Guangdong areas. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2010;49(8):653-6.
9. Jabs DA. AIDS and ophthalmology. *Arch Ophthalmol*. 2008;126(8):1143-6.
10. Late HIV testing -34 states, 1996-2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2009;58(24):661-5.
11. Sugar EA, Jabs DA, Ahuja A, Thorne JE, Danis RP, Meinert CL. Incidence of cytomegalovirus retinitis in the era of highly active antiretroviral therapy. *Am J Ophthalmol*. 2012;153(6):1016-24.
12. Holland GN, Vaudaux JD. Characteristics of untreated AIDS-related cytomegalovirus retinitis. II. Findings in the era of highly active antiretroviral therapy. *Am J Ophthalmol*. 2008;145(1):12-22.
13. Nwosu SN. HIV/AIDS in ophthalmic patients: The Guinness Eye Centre Onitsha experience. *J Niger Postgrad Med*. 2008;15(1):24-7.
14. Otitti-Sengeri J, Colebunders R, Kempen JH, Ronald A, Sande M, Katabira E. The prevalence and causes of visual loss among HIV-infected individuals in Uganda. *J Acquir Immune Def Syndr*. 2010;53(1):95-101.
15. Douglas AJ. Cytomegalovirus retinitis and the acquired immune deficiency. *Am J Ophthalmol*. 2011;151(2):198-216.
16. Sezgin E, Jabs DA, Hendrickson SL, Van Natta ML, Zdanov A, Lewis RA, et al. the Studies of the Ocular Complications of AIDS Research Group. Effect of host genetics on cytomegalovirus retinitis occurrence in patients with AIDS. *J Infect Dis*. 2010;202(4):606-13.
17. Eid AJ, Bakri SJ, Kijpittayarit S, Razonable RR. Clinical features and outcomes of cytomegalovirus retinitis after transplantation. *Transplant Infect Dis*. 2008;10:13-8.
18. Karavellas MP, Azen SP, MacDonald JC, Shufelt CL, Lowder CY, Plummer DJ et al. Immune recovery vitritis and uveitis in AIDS; clinical predictors, sequelae and treatment outcomes. *Retina*. 2001;21:1-9.
19. Muller M, Wandel S, Colebunders R, Attia S, Furrer H, Egger M. IeDEA Southern and Central Africa. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2010;10:251-61.
20. Smith IL, Macdonald JC, Freeman WR, Shapiro AM, Spector SA. Cytomegalovirus (CMV) retinitis activity is accurately reflected by the presence and level of CMV DNA in aqueous humor and vitreous. *J Infect Dis*. 1999;179:1249-53.
21. Ausayakhun S, Skalet AH, Jirawison C, Ausayakhun S, Keenan JD, Khouri C, et al. Accuracy and reliability of telemedicine for diagnosis of cytomegalovirus retinitis. *Am J Ophthalmol*. 2011;152:1053-8.
22. Jabs DA, Ahuja A, Van Natta M, Lyon A, Srivastava S, Gangaputra S. Studies of the ocular complications of AIDS Research Group. Course of cytomegalovirus retinitis in infancy. *Eye*. 2004;18:389-92.

23. Oktavec KC, Nolan K, Brown DM, Dunn JP, Livingstong AG, Thorne JE. Clinical outcomes in patients with cytomegalovirus retinitis treated with ganciclovir implant. *AM J Ophthalmol.* 2012;153:728-33.
24. Musch DC, Martin DF, Gordon JF, Davis MD, Kuppermann BD. Ganciclovir Implant Study Group. Treatment of cytomegalovirus retinitis with a sustained-release ganciclovir implant. *N Engl J Med.* 1997;337:83-90.
25. Tun N, London N, Kyaw Kyaw M, Smithuis F, Ford N, Margolis T, et al. CMV retinitis screening and treatment in a resource-poor setting: three-year experience from a primary care HIV/AIDS programme in Myanmar. *J Internat AIDS Soc.* 2011 [citado 16 de mayo de 2014];14:41. Disponible en: <http://www.jiasociety.org/content/14/1/41>
26. Holbrook JT, Colvin R, van Natta ML, Thorne JE, Bardsley M, Jabs DA. Studies of ocular complications of AIDS (SOCA) Research Group. Evaluation of the United States public health service guidelines for discontinuation of anticytomegalovirus therapy after immune recovery in patients with cytomegalovirus retinitis. *Am J Ophthalmol.* 2011;152:628-37.
27. Kaplan JE. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents. *MMWR Recomm Rep.* 2009;58(4). p. 1-207.
28. Zolopa A, Anderson J, Powderly W. Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: a multicenter randomized strategy trial. *PLoS One.* 2009;4(5):5575.
29. van Boxtel LA, van der Lelij A, van der Meer J, Los LI. Cytomegalovirus as a cause of anterior uveitis in immunocompetent patients. *Ophthalmology.* 2007;114:1358-62.
30. Díaz Valle D, Méndez Fernández R, Benítez del Castillo Sánchez JM. Actualización en el tratamiento de las uveítis. 83 Congreso de la Sociedad Española de Oftalmología. Las Palmas de Gran Canaria; 2007.
31. Koizumi N, Suzuki T, Uno T, Chihara H, Shiraishi A, Hara Y, et al. CMV as an etiologic factor in corneal endotheliitis. *Ophthalmology.* 2008;115:292-7.

Recibido: 6 de mayo de 2014.

Aprobado: 15 de julio de 2014.

MSc. *Omer Rodríguez Martínez*. Instituto Cubano de Oftalmología "Ramón Pando Ferrer". Ave. 76 No. 3104 entre 31 y 41 Marianao, La Habana, Cuba. Correo electrónico: omerrdiguez@infomed.sld.cu