



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SECRETARIA DE SALUD

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO "DR. EDUARDO LICEAGA"

INFECTOLOGIA

**PREVALENCIA DE RETINITIS POR CITOMEGALOVIRUS EN PACIENTES CON
INFECCIÓN POR VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA**

TESIS DE POSGRADO

**PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN INFECTOLOGIA**

P R E S E N T A :

JOAQUIN MORENO MORENO

ASESOR DE TESIS

DRA. SILVIA NOEMI MARTINEZ JIMENEZ

**MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE INFECTOLOGIA
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO "DR EDUARDO LICEAGA"**

CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MÉXICO, 2019





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



Contenido

ÍNDICE DE TABLAS	3
ÍNDICE DE ILUSTRACIONES Y GRÁFICOS	3
AGRADECIMIENTOS	4
ABREVIATURAS	5
RESUMEN ESTRUCTURADO	6
1. ANTECEDENTES	7
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	15
3. JUSTIFICACIÓN	15
4. OBJETIVOS	15
5. HIPÓTESIS	16
6. METODOLOGÍA	16
6.1. Tipo y diseño del estudio	16
6.2. Población	16
6.3. Tamaño de la muestra	16
6.4. Criterios de inclusión, exclusión y eliminación	16
6.5. Definición de las variables a evaluar y forma de medirlas	17
6.6. Procedimiento	18
6.7. Cronograma de actividades	20
6.8. Análisis estadístico	20
6.9. Aspectos éticos y de bioseguridad	20
6.10. Relevancia y expectativas	20
6.11. Recursos disponibles	21
6.12. Recursos necesarios	21
7. RESULTADOS	22
8. DISCUSIÓN	27
9. CONCLUSIONES	29
10. REFERENCIAS	30

**Índice de tablas**

TABLA 1. Tabla de caracterización clínica patológica de pacientes con retinitis por CMV e infección por VIH del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”	22
TABLA 2. Caracterización de los pacientes con enfermedad por CMV y valoración oftalmológica	24
TABLA 3. Valores de serología, carga viral y linfocitos T CD4 en pacientes con retinitis por CMV comparado con el grupo control	25

Índice de ilustraciones y gráficos

ILUSTRACIÓN 1. Enfermedades asociadas al diagnóstico inicial de infección por VIH.	23
ILUSTRACIÓN 2. Fundoscopia de paciente con retinitis por CMV con desprendimiento de retina.	25
FIGURA 1. Diferencia de medias en niveles de IgG para CMV entre pacientes con retinitis por CMV y pacientes del grupo control sin retinitis por CMV.	26



Agradecimientos

- A Dios por todas las bendiciones recibidas.
- A la Dra. María Luisa Hernández Medel, por permitirme cursar la especialidad de Infectología, por sus enseñanzas durante mi formación como infectólogo.
- Al Dr. Cesar Rivera Benitez, por permitirme cursar la especialidad de Infectología y por sus enseñanzas que jamás olvidaré.
- A la Dra. Silvia Martínez, mi asesora de tesis, a quien le agradezco por su paciencia y su tiempo para culminar este trabajo.
- Al Dr. Margarito Santos, por su paciencia y sus enseñanzas tanto de Infectología como de la vida misma.
- A mis maestros de la carrera y profesores de posgrado, ya que todos y cada uno de ellos participaron en mi formación profesional para lograr alcanzar este objetivo.
- A mi esposa, mis padres, familia y amigos, porque todos y cada uno de ellos, participaron de alguna forma para que obtuviera este logro.
- A mis compañeros de la residencia, por hacer de Infectología un desafío, una fiesta y un hogar.
- A los pacientes del Hospital General de México, quienes gracias a ellos aprendemos y a ellos les dedicamos nuestro tiempo y esfuerzo.



Abreviaturas

VIH. Virus de inmunodeficiencia humana.

SIDA. Síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

TARV. Tratamiento antirretroviral

CMV. Citomegalovirus humano

SIRI. Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmunológica

ADN. Ácido desoxirribonucleico.

LMP. Leucoencefalopatía multifocal progresiva

CD4. Linfocitos T CD4+

OR. Razón de momios, por sus siglas en inglés *Odds ratio*.

HR. Cociente de riesgo, por sus siglas en inglés *Hazard ratio*.

IgG. Anticuerpos tipo Inmunoglobulina G.

IgM. Anticuerpos tipo Inmunoglobulina M.



Resumen Estructurado

Prevalencia de retinitis por Citomegalovirus en pacientes con infección por virus de inmunodeficiencia humana

Antecedentes. La infección por CMV es una infección oportunista frecuente en pacientes inmunocomprometidos presentándose en neonatos, receptores de trasplante de órganos sólidos o médula ósea y pacientes con SIDA, la prevalencia previa a la era del tratamiento antirretroviral era de aproximadamente el 30%, la cual ha disminuido hasta aproximadamente de 7%-22% con el tratamiento antirretroviral. La retinitis por CMV es la principal infección oportunista ocular en pacientes con VIH, considerada una enfermedad definitoria de SIDA. Entre los factores de riesgo más importantes para retinitis por CMV son: linfocitos CD4 <50 células/ μ L, y carga viral >5 log₁₀ copias/ml. Las manifestaciones clínicas son disminución de la agudeza visual, visión borrosa, fopsias, escotoma, fosfenos, midesopsias, dolor ocular, diplopía, fotofobia y 17% cursan asintomáticos. De acuerdo con las recomendaciones internacionales se sugiere tamizaje para retinitis por CMV en pacientes con conteo de linfocitos T CD4 <50 células cada 3 o 4 meses, sin embargo, en países de recursos limitados no siempre existe disponibilidad de especialistas en Oftalmología para el tamizaje de los pacientes con SIDA.

Justificación. Al analizar la prevalencia y las características clínicas e inmunológicas de los pacientes se podrá proponer la valoración oftalmológica de escrutinio para la detección y tratamiento oportuno de la retinitis en el paciente con infección por VIH.

Objetivo. Determinar la prevalencia de retinitis por Citomegalovirus y la asociación entre hallazgos retinianos con la carga viral de VIH y niveles de linfocitos CD4.

Metodología. Estudio observacional, retrospectivo, descriptivo, analítico. Se realizó análisis retrospectivo para determinar la prevalencia de retinitis por citomegalovirus en pacientes con infección por VIH en los pacientes pertenecientes a la Clínica de pacientes con infección por VIH/SIDA del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga" atendidos de forma ambulatoria y hospitalaria de marzo 2018 a marzo de 2019. Se revisaron 295 expedientes de pacientes con edad promedio de 40 años, 84% del sexo masculino, 96% estaban en TARV, de los cuales el 88% en supresión virológica. La prevalencia de enfermedad por CMV fue de 7.1% y de retinitis por CMV de 4.1%. Se encontró una media de IgG CMV de 1277 UI/ml en pacientes con retinitis y de 479 UI/ml en pacientes sin enfermedad por CMV con diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.0001$).

Palabras Clave. Retinitis, citomegalovirus, VIH, SIDA





1. Antecedentes.

La infección por virus de inmunodeficiencia humana es una enfermedad considerada como un problema de Salud Pública, de acuerdo a ONUSIDA, tiene una prevalencia de 37.9 millones de personas, con una incidencia anual de 1.7 millones de casos, con reporte durante el 2018 de 770,000 personas fallecidas a causa de enfermedades relacionadas al VIH/SIDA. La infección por VIH es la principal causa de discapacidad por años de vida ajustados en personas de 30-44 años de edad y es la quinta causa en todos los grupos de edad.¹

El citomegalovirus (CMV) humano es un virus ADN de doble cadena de la familia Herpesviridae y subfamilia Betaherpesviridae, tiene una prevalencia en la población general del 60% en países desarrollados y hasta el 100% en países en desarrollo, se transmite por saliva, contacto sexual, sangre, orina, y puede afectar cualquier tejido produciendo infección latente o crónica como otros herpesvirus.^{2,3}

La enfermedad por CMV es una infección oportunista frecuente en pacientes inmunocomprometidos que afecta neonatos, receptores de trasplante de órganos sólidos o médula ósea y pacientes con SIDA, con una prevalencia en ésta población, previo a la era del tratamiento antirretroviral, del 30%⁴, y ha disminuido hasta aproximadamente de 7%-22% con el tratamiento.^{5,6}

La retinitis por CMV es la principal infección oportunista ocular en pacientes con VIH, considerada una enfermedad definitoria de SIDA. De acuerdo al estudio *Longitudinal Study of Ocular Complications of AIDS* (LSOCA), la retinitis por CMV en pacientes con SIDA tiene una incidencia de 5.6 por 100 personas año, con una media de duración entre el diagnóstico de





VIH y CMV de 7.8 años, donde el 77% de los pacientes se encontraban en tratamiento antirretroviral.⁵ La incidencia de disminución de la agudeza visual es de 1.5 por cada 100 ojos/año y de ceguera es de 0.8 por cada 100 ojos/año.⁷

Factores de riesgo

Entre los factores de riesgo más importantes para desarrollar retinitis por CMV son: a) conteo de linfocitos CD4 <50 células/ μ L, con un HR 136 (IC 95% 30-605, $p < 0.0001$)⁸, en estudios más recientes con OR de 12.5 a 18.7, y b) carga viral >5 log₁₀ copias/ml con un riesgo de 2.2 (IC95% 1.2-3.8, $p < 0.001$).^{9,10} El puntaje de Karnofsky ≤ 80 , se asocia con mayor riesgo de alteración visual con OR 2.11 (IC95% 1.2-3.4) y riesgo de ceguera con OR 5.33 (IC95% 2.2-12.4).⁷

Algunos autores han descrito la asociación de infección por VIH y antecedente de enfermedad definitoria de SIDA con mayor riesgo de retinitis por CMV con un OR de 28.5, la combinación de CD4 <50 células y enfermedad definitoria de SIDA tiene un OR 22.6, la presencia simultánea de linfocitos CD4 <50 células y síntomas visuales tiene un OR de 6.8 y la triada de CD4 <50 células, síntomas visuales y antecedente de enfermedad definitoria de SIDA tiene un OR de 8.6. La presencia de otras infecciones oportunista no se ha determinado que se asocien a mayor riesgo de retinitis por CMV.¹⁰

Manifestaciones clínicas

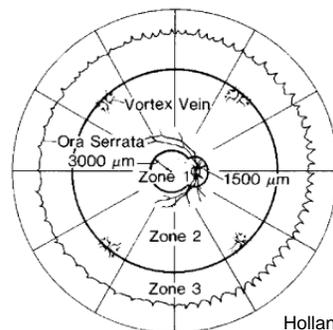
Las manifestaciones clínicas de la retinitis son disminución de la agudeza visual, visión borrosa, fotopsias, escotoma, fosfenos, miodesopsias, dolor ocular, diplopía, fotofobia o puede tener un curso asintomático.¹¹





En la fundoscopia se reconocen diversos patrones siendo el más típico el llamado “maleza en llamas” o Brushfire en inglés, también llamada en “rebanada de pizza” o imagen de “queso y catsup”, que hacen referencia a zonas de blanqueamiento en forma de cuña con hemorragia asociada, así como lesiones pequeñas con aspecto granular o vasculitis retiniana con revestimiento perivascular, otros hallazgos incluyen necrosis, edema y/o desprendimiento retiniano.¹²

Para la revisión retiniana en pacientes con enfermedad por CMV, Holland y colaboradores en 1989, crearon un sistema de evaluación de la fundoscopia dividiendo la retina en 3 zonas: la zona 1 que corresponde a una circunferencia de aproximadamente 3000 μm alrededor de la fovea o de 1500 μm del nervio óptico, la zona 2 que va desde el borde de la zona 1 al ecuador de la retina identificado por el borde anterior de la ámpula de las venas de vórtice y la zona 3 que va del borde de la zona 2 hasta la ora serrata.¹³



Holland GN. 1989.

La disminución de la agudeza visual generalmente se asocia a afectación de la mácula y nervio óptico que corresponda a la zona 1 y que tiene mayor riesgo de disminución de la visión. La evolución natural de la retinitis por CMV va desde una zona pequeña con retinitis que puede avanzar 24 μm al día hasta retinitis necrosante con destrucción del total de la



retina en un tiempo de 3 a 6 meses.¹⁴

Diagnóstico

El diagnóstico de la enfermedad es clínico tomando en cuenta los factores de riesgo y los hallazgos típicos en la fundoscopia; la oftalmoscopia indirecta con pupilas dilatadas realizada por un oftalmólogo experto es el estándar de oro para el diagnóstico.¹²

La angiografía con fluoresceína, en general, no es necesaria para el diagnóstico o tratamiento, sin embargo, permite observar hemorragias, áreas con ausencia de perfusión y defectos de llenado secundarios a dichas hemorragias.

La carga viral de CMV corresponde a la cantidad de ADN viral en sangre que puede ser cuantificado por diversos métodos en especial mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR), la cual se ha descrito que si se encuentra en niveles detectables en sangre en pacientes con SIDA predice la aparición de enfermedad por CMV y se asocia a mayor mortalidad.^{15,16} Se ha descrito que la carga viral de CMV en plasma y en leucocitos (>400 copias/ml y >400 copias/10 leucocitos, respectivamente) tiene utilidad diagnóstica limitada sin embargo, la presencia de >50,000 copias predicen mayor mortalidad a largo plazo.¹⁷ La carga viral de CMV en vítreo tiene una sensibilidad del 95% y especificidad del 100% y en humor acuoso la sensibilidad es del 93% y especificidad del 100%.¹⁸

La cuantificación de antígeno pp65 es un marcador útil en enfermedad diseminada por CMV en especial si se encuentra en títulos altos, con sensibilidad del 92% y especificidad del 88%, asimismo, la serología IgG o IgM no han demostrado utilidad en el diagnóstico de retinitis por CMV.¹⁹





Pronóstico y Complicaciones

Las complicaciones de la retinitis por citomegalovirus incluyen ceguera, desprendimiento de retina y aumentan el riesgo de muerte.

La ceguera era una complicación frecuente de la retinitis previo a la era del TARV, la cual tuvo un descenso significativo a aproximadamente 0.4 casos por 100 personas/año con el tratamiento.⁹

El desprendimiento de retina es una complicación infrecuente desde el inicio de la era del TARV¹⁴, con una media de tiempo entre el diagnóstico de retinitis por CMV y el desprendimiento de retina de 6 meses; la zona 2 de la retina es la que se afecta con mayor frecuencia, pero el desprendimiento retiniano de la zona 1 es de peor pronóstico^{20,21} y la retinitis del ojo contralateral o el incremento de la superficie afectada se asocian a mayor riesgo de desprendimiento de retina.²²

La mortalidad global en pacientes con VIH/SIDA y retinitis por CMV sin recuperación inmunológica es de 44.4 por 100 personas/año con una media de supervivencia de 13.5 meses, y en pacientes con recuperación inmunológica la mortalidad es de 2.7 por 100 personas/año y supervivencia estimada de 27 años.⁹

Tratamiento

El tratamiento para la retinitis por CMV incluye antivirales como valganciclovir oral, ganciclovir intravenoso, foscarnet intravenoso o cidofovir intravenoso, así como implante con ganciclovir intraocular o inyección intravítrea de ganciclovir o foscarnet, sin embargo, éstos



últimos con menor evidencia. El objetivo es evitar la progresión de la enfermedad, evitar la afectación contralateral, disminuir el riesgo de afectación visceral con mejoría de la función y mejorar la supervivencia, por lo que el tratamiento para retinitis por CMV debe incluir TARV, pues es la reconstitución inmunológica la asociada a la remisión de la afectación por CMV.^{23,24}

El tratamiento de inducción es con valganciclovir 900 mg dos veces al día o ganciclovir 5 mg/kg de peso cada 12 horas durante 14 a 21 días, seguido de una fase de mantenimiento con valganciclovir 900 mg al día o ganciclovir 5 mg/kg al día, tratamiento que deberá mantenerse hasta tener un conteo de linfocitos CD4 >100 células por 3 a 6 meses,²³ sin embargo una de las principales limitaciones en países en desarrollo es el costo anual del tratamiento de inducción-mantenimiento que llega a ser hasta de 20,000 dólares.²⁵

Se ha descrito que el uso de tratamiento sistémico disminuye la mortalidad en hasta 50%, con reducción del 90% de enfermedad visceral y descenso del riesgo de retinitis contralateral comparado con el tratamiento local.^{26,27}

El tratamiento de las complicaciones como el desprendimiento de retina, incluye vitrectomía e inyección de silicón con desenlace anatómico favorable en el 80% de los casos y una respuesta visual favorable en el 57% de los casos.²⁰

El seguimiento de los pacientes incluye fundoscopia frecuente por Oftalmólogo experto o personal capacitado.



Retinitis por CMV y Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmunológica (SIRI)

La retinitis por CMV en países en desarrollo representa un problema de salud en pacientes con VIH pues puede presentarse después del inicio de tratamiento antirretroviral en el contexto de síndrome de reconstitución inmune, sin embargo, la progresión de retinitis previa asociada al TARV es rara.²⁸

La uveítis por CMV es una complicación grave que se caracteriza por edema macular cistoide, membranas epiretinianas, angeítis, papilitis, iritis, vitritis, así como neovascularización retiniana y de disco óptico. Éstas alteraciones que aparecen en un paciente con SIDA en tratamiento antirretroviral con criterios de SIRI y antecedente retinitis por CMV, y es de las principales causas de pérdida súbita de la visión en pacientes con SIDA en TARV, sin embargo es infrecuente.^{29,30}

Prevención

De acuerdo con las recomendaciones del Instituto Nacional de Salud, Centros de Atención y Prevención de Enfermedades y la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de los Estados Unidos se sugiere tamizaje para retinitis por CMV en pacientes con conteo de linfocitos T CD4 <50 células cada 3 o 4 meses (nivel de evidencia CIII) y de acuerdo a la Sociedad Canadiense de Infectología se sugiere tamizaje en pacientes con conteo de linfocitos CD4 <100 células, sin recomendación para las revisiones periódicas en pacientes asintomáticos (nivel de evidencia CIII), sin embargo, en la actualidad con el descenso en la incidencia de la retinitis por CMV no existe consenso sobre la población que requiere tamizaje para ésta entidad y el nivel de recomendación es desconocido.^{10,23,31} Se ha propuesto por algunos



autores que no sólo los pacientes con nadir de linfocitos T CD4 <50 células se realicen tamizaje para retinitis por CMV sino también pacientes con antecedente de enfermedad definitoria de SIDA.¹⁰

En países en desarrollo no existe amplia disponibilidad de especialistas en Oftalmología para el tamizaje de los pacientes con SIDA por lo que algunos países se han implementado programas de entrenamiento para médicos que atienden personas con VIH/SIDA con la finalidad de realizar una evaluación por oftalmoscopia indirecta. El tamizaje diagnóstico de CMV ha demostrado ser útil y costo-efectiva, sin embargo, aún no existen programas universales de capacitación.³²



2. Planteamiento del problema.

La retinitis por citomegalovirus en pacientes con infección por virus de inmunodeficiencia humana es normalmente infradiagnosticada pues tiene un amplio espectro de manifestaciones que va desde un cuadro asintomático hasta pérdida de la visión, siendo el CMV la primera causa de ceguera en personas que viven con infección por VIH y se desconoce la prevalencia de las distintas etiologías de retinitis en pacientes con diagnóstico reciente de infección por VIH y relación poco clara entre los hallazgos retinianos, el estado inmunológico y los síntomas de los pacientes. Por lo que nos realizamos la pregunta ¿Cuál es la prevalencia de retinitis en pacientes con infección por VIH y su relación con el estado inmunológico de los pacientes?

3. Justificación.

Al analizar la prevalencia y las características clínicas e inmunológicas de los pacientes se podrá proponer la valoración oftalmológica de escrutinio para la detección y tratamiento oportuno de la retinitis en el paciente con infección por VIH.

4. Objetivos.

Objetivo primario.

- Determinar la prevalencia de retinitis por CMV en pacientes con infección por VIH.

Objetivos secundarios.

- Determinar la asociación entre hallazgos retinianos por CMV con la carga viral de VIH y niveles de CD4.
- Determinar si existe asociación entre los niveles de anticuerpos IgG para CMV con la presencia o ausencia de retinitis por CMV.



5. Hipótesis.

Los pacientes con infección por virus de inmunodeficiencia humana con serología IgG positiva con niveles de linfocitos CD4 <100 células, tendrán mayor prevalencia de retinitis por citomegalovirus.

6. Metodología.

6.1. Tipo y diseño del estudio.

Observacional, retrospectivo, descriptivo, analítico.

6.2. Población.

Expedientes de pacientes con VIH de la Clínica de Atención a pacientes con infección por VIH/SIDA del servicio de Infectología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” atendidos de forma ambulatoria y hospitalaria de marzo de 2018 a marzo de 2019.

6.3. Tamaño de la muestra

Se realizó cálculo de tamaño de la muestra con base en la siguiente formula

$$n = \frac{Z_{1-\alpha}^2 * p(1-p)}{d^2} = \frac{1.96_{1-\alpha}^2 * 0.07 * (1-0.07)}{0.05^2} = 100.0 \text{ expedientes}$$

Para un estudio de prevalencia con número de población desconocida, con error alfa de 0.05, nivel de confianza de 0.95, esto basado en la prevalencia de un estudio publicado por Colby DJ titulado “*Prevalence and predictors of cytomegalovirus retinitis in HIV-infected patients with low CD4 lymphocyte counts in Vietnam*”, publicado Int J STD AIDS 2014 25: 516

6.4. Criterios de inclusión, exclusión y eliminación.

Criterios de inclusión.

- Expedientes de pacientes de 18-80 años, de género masculino o femenino con infección por virus de la inmunodeficiencia humana, con o sin tratamiento y que cuenten con medición de niveles de CD4 y carga viral.



Criterios de exclusión.

- Expedientes de pacientes con retinopatía previa a la infección por VIH, pacientes embarazadas o pacientes con Diabetes mellitus 2 y/o hipertensión arterial con retinopatía diabética o hipertensiva.
- Expedientes con información insuficiente.

Criterios de eliminación.

- Ninguno

6.5. Definición de las variables a evaluar y forma de medirlas.

Variable de interés	Definición operacional	Tipo de Variable	Unidad de medida
Edad	Años de vida cumplidos al momento del ingreso	Cuantitativa discreta	Años
Sexo	Condición del paciente de acuerdo a género	Cualitativo nominal	0: Hombre , 1: Mujer
Tiempo del diagnóstico de VIH	Número de años desde el diagnóstico de la enfermedad hasta la actualidad	Cuantitativa discreta	Años
Estadio clínico de la enfermedad	Clasificación de la enfermedad de acuerdo a los Centros de Control de Enfermedades de los Estados Unidos	Cualitativa nominal	0: A1, 1: A2, 2: A3, 3: B1, 4: B2, 5: B3, 6: C1, 7: C2, 8: C3
Tratamiento antirretroviral	Uso de tratamiento antirretroviral al ingreso	Cualitativa dicotómica	Si/No
Comorbilidad	Enfermedades asociadas al pacientes	Cualitativa nominal	0=Desgaste 1= Diarrea 2= <i>Pneumocystis jirovecii</i> 3= Tuberculosis 4= Meningitis tuberculosa 5= MAC 6= Criptococosis 7= Neurotoxoplasmosis 8= Candidiasis esofágica 9 = CMV 10= LMP 11= Kaposi 12= Neurosífilis





Carga viral de VIH inicial	Carga de virus del VIH en sangre periférica al diagnóstico de VIH	Cuantitativa continua	13= Histoplasmosis Número de copias
Conteo de CD4 inicial	Medición de número de linfocitos CD4 por mm3 en sangre periférica al diagnóstico de VIH	Cuantitativa discreta	Células por mm3
Carga viral de VIH al diagnóstico de enfermedad por CMV	Carga de virus del VIH en sangre periférica al diagnóstico de CMV	Cuantitativa continua	Número de copias
Conteo de CD4 al diagnóstico de enfermedad por CMV	Medición de número de linfocitos CD4 por mm3 en sangre periférica al diagnóstico de CMV	Cuantitativa discreta	Células por mm3
Presencia de enfermedad por CMV	Diagnóstico de enfermedad o daño a órgano blanco por CMV	Cualitativa nominal	0 Sin enfermedad por CMV, 1 Retinitis por CMV, 2 Esofagitis por CMV, 3 Colitis por CMV, 4 Otras manifestaciones
Apego	Apego al tratamiento antirretroviral referido por el paciente en porcentaje	Cualitativa dicotómica	0=<95% 1=> 95%
Anticuerpos IgG para CMV	Niveles séricos de IgG para Citomegalovirus	Cuantitativa continua	Unidades por decilitro
Hallazgos retinianos	Cambios observados en retina mediante evaluación por Oftalmología	Cualitativa nominal	0 Sin fundoscopia, 1 Fondo de ojo normal, 2 Hemorragias retinianas, 3 Exudados blanquecinos, 4 maleza en llamas, 5 Desprendimiento de retina 6 Otros hallazgos
Diagnóstico oftalmológico	Diagnóstico emitido tras la evaluación por Oftalmología	Cualitativa nominal	0 Sin fundoscopia, 1 Normal, 2 Retinitis por CMV, 3 Retinitis por VIH, 4 Sifilis ocular, 5 Otros

6.6. Procedimiento.

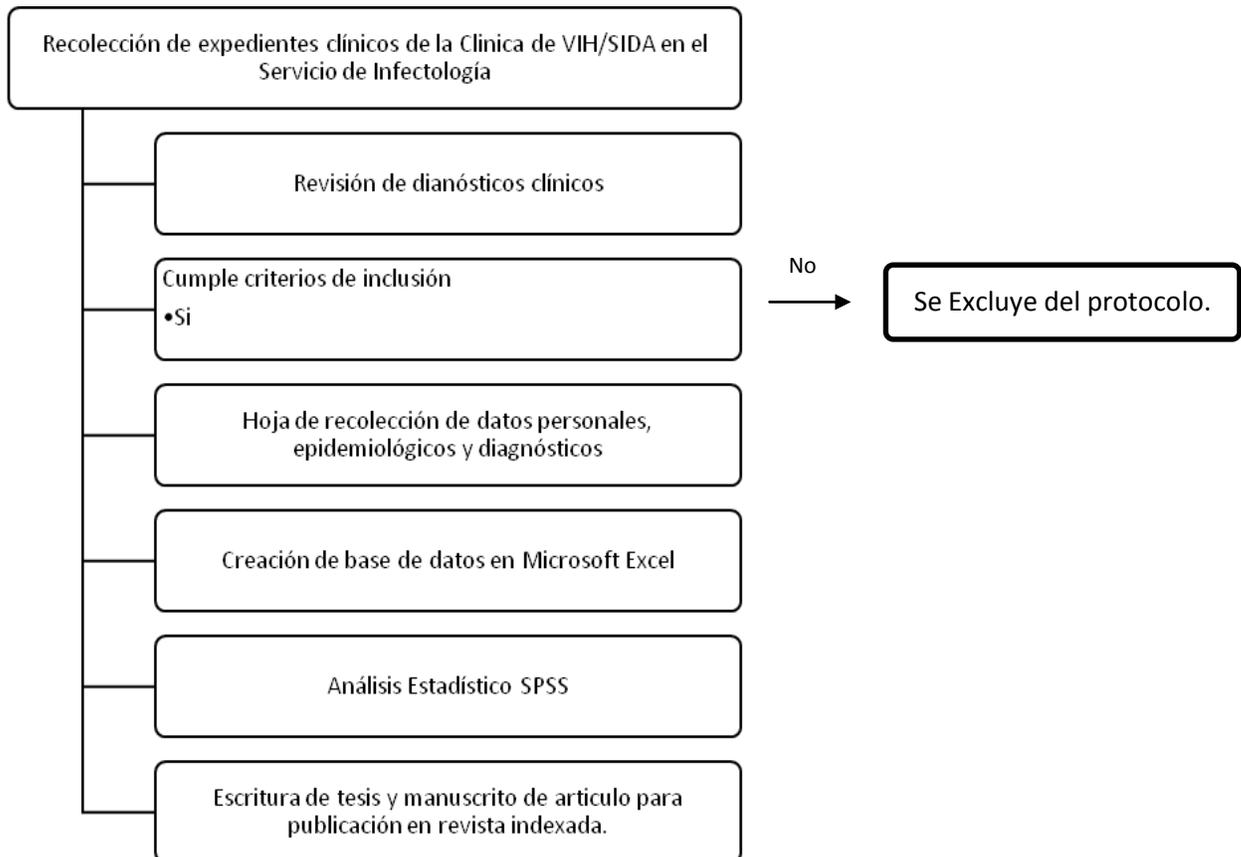
Se realizó un análisis retrospectivo para determinar la prevalencia de retinitis por CMV en pacientes con infección por VIH en el Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, la





relación con los niveles de linfocitos CD4 y valorar si existe correlación entre los niveles de IgG para CMV y la presencia de retinitis por CMV, con una revisión de expediente clínico y electrónico con las siguientes claves de la Clasificación Internacional de Enfermedades 10 de la Organización Mundial de la Salud:

- B20.2 Infección por VIH y enfermedad por citomegalovirus
- B22.2 Infección por VIH y síndrome de desgaste
- B25.8 Enfermedad por citomegalovirus



6.7. Cronograma de actividades

	2018	2019								
	Diciembre	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Septiembre
Búsqueda y recopilación de antecedentes y referencias documentales										
Elaboración de marco teórico										
Elaboración del planteamiento del problema, justificación, objetivos, hipótesis, criterios de inclusión y exclusión										
Presentación del protocolo a comité de investigación										
Revisión de expedientes clínicos										
Organización y Análisis de los resultados										
Elaboración de discusión y conclusiones										
Redacción de artículo científico										
Envío de artículo científico y realización de correcciones										

6.8. Análisis estadístico.

Se realizará estadística descriptiva para calcular la frecuencia y la prevalencia de retinitis, la clasificación de enfermedad por virus de inmunodeficiencia humana de acuerdo a *Centers of Disease Control and Prevention* de los Estados Unidos.

Se realizará cálculo de *T de student* para determinar la relación entre la presencia de retinitis y los niveles IgG para CMV.

6.9. Aspectos éticos y de bioseguridad.

Sin riesgo para los pacientes al tratarse de un estudio observacional, descriptivo.

No hay conflicto de interés de ningún tipo y todos los datos personales de los pacientes se manejarán de forma confidencial.

6.10. Relevancia y expectativas.

Con los resultados se espera publicar en una revista indexada y generar información que favorezca evidencia científica para crear propuesta sobre el abordaje inicial de rutina en



pacientes con infección por VIH.

Elaborar una tesis para obtener título de especialista en Infectología.

6.11. Recursos disponibles.

Investigador coordinador se encargará de la revisión de los expedientes clínicos en el periodo establecido

Recursos materiales. Expedientes clínicos del Archivo clínico del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.

6.12. Recursos necesarios.

- Recursos humanos. No se requiere.
- Recursos materiales. Formato de captura de datos del expediente clínico, computadora personal, software IBM SPSS Statistics 22, Expedientes clínicos del archivo clínico de la Unidad 405 de Infectología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.
- Recursos financieros. No se requieren.
- Laboratorio central. No se requiere. Resultados



7. Resultados

Se obtuvieron 307 expedientes, de los se excluyeron 12 por información insuficiente, incluyendo finalmente 295.

Los pacientes incluidos se encontraban en seguimiento en la Clínica de pacientes con VIH/SIDA, con una media de edad de 40.4 años, la mayoría del sexo masculino, con una carga viral inicial de 459,676 copias y linfocitos CD4 de 174 células, con una categoría clínica CDC C3 al momento de diagnóstico en el 56% de los casos. Los principales motivos de diagnóstico de Infección por VIH fueron síndrome de desgaste y tuberculosis pulmonar y/o extrapulmonar y solo 5.8% de los casos con enfermedad por CMV.

Tabla 1. Tabla de caracterización clínica patológica de pacientes con retinitis por CMV e infección por VIH del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”

Variable	Número (%) (n =295)
Características demográficas	
- Edad – años	40.4 ± 11.9
- Género masculino – Número (%)	249 (84.4)
- Prevalencia de retinitis por CMV	13 (4.4)
Infección por Virus de inmunodeficiencia humana	
- Tiempo de diagnóstico de VIH al momento de la revisión – Años (%)	8.7 ± 5.5
- Apego >95% - pacientes	254 (88.1)
- Carga viral de VIH inicial - copias	459,676 ± 859,746
- Linfocitos CD4 inicial - células	174 ± 203
- Categoría clínica C3 al inicio de la enfermedad – casos	166 (56.3)
- Pacientes con <100 linfocitos CD4 al inicio	152 (51.5)
- Pacientes con última carga viral de VIH indetectable - casos	261 (88.5)
- Último conteo de linfocitos CD4 - células	569 ± 287
Motivo de diagnóstico de VIH – Número (%)	
- Síndrome de Desgaste	65 (22)
- Diarrea	24 (8.1)
- Tuberculosis	39 (13.2)
- Síndrome retroviral agudo	5 (1.7)
- Enfermedad anorectal	15 (5.1)
- Linfoma	6 (2.0)
- Criptococosis meníngea	10 (3.4)





- Toxoplasmosis	8 (2.7)
- Conductas sexuales de riesgo	24 (8.1)
- Pareja con infección por VIH	12 (4.1)
- Citomegalovirus	17 (5.8)
- Neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i>	22 (7.5)
- Candidiasis	10 (3.4)
- Sarcoma de Kaposi	12 (4.0)
- Transmisión vertical	9 (3.0)
- Embarazo	1 (0.3)
- Otras causas	16 (5.4)
Alcoholismo – Número (%)	126 (42.7)
Tabaquismo – Número (%)	139 (47.1)
Toxicomanías – Número (%)	34 (11.5)

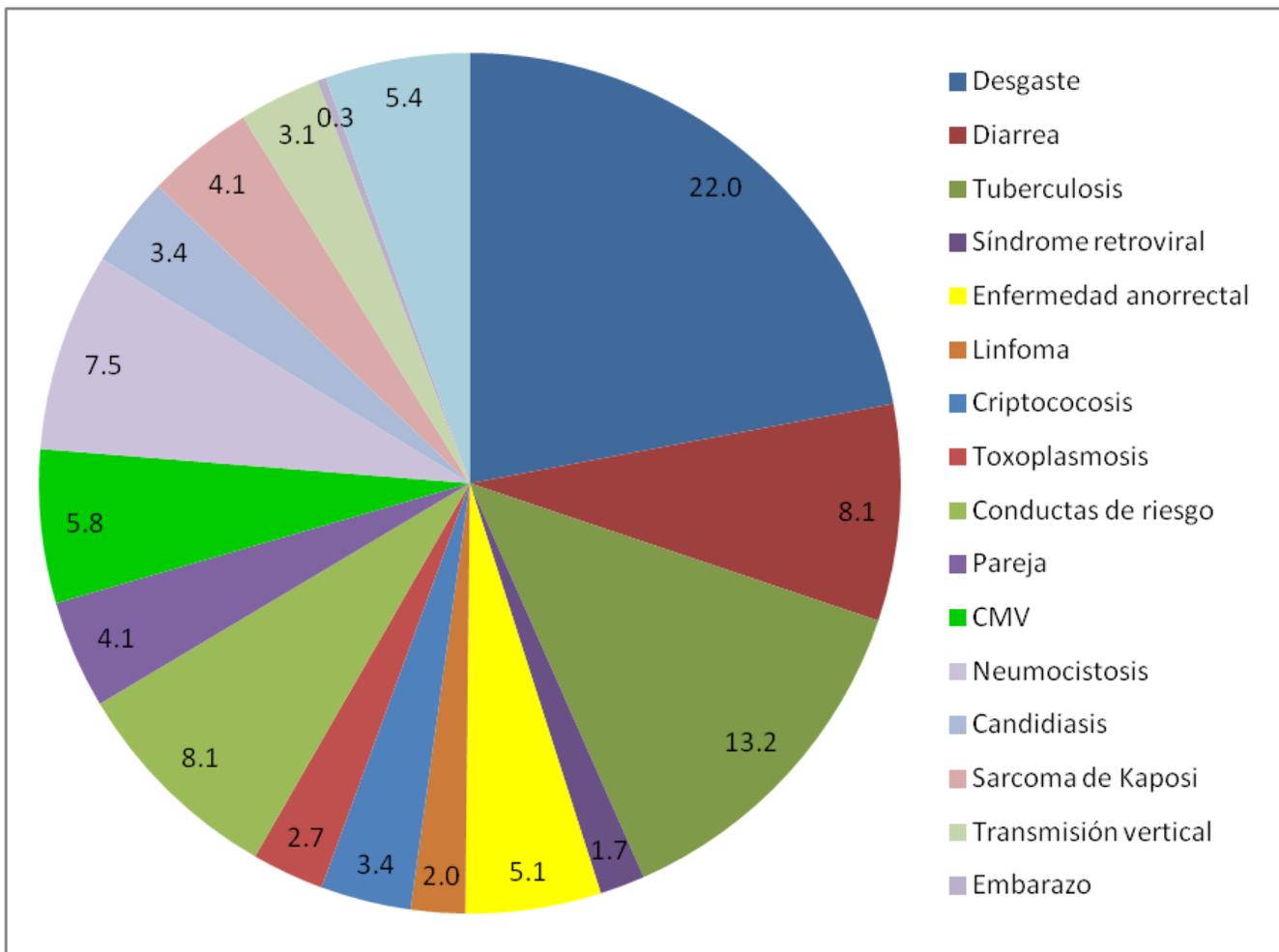


Ilustración 1. Enfermedades asociadas al diagnóstico inicial de infección por VIH.



Los pacientes de la Clínica por VIH/SIDA actualmente tienen en promedio 8.7 años de diagnóstico, el 88% de los pacientes en tratamiento antirretroviral se encuentran con apego >95%, con supresión virológica (<40 copias) en el 87.8% de los casos.

La prevalencia de enfermedad por CMV fue de 7.1% y de retinitis por CMV fue de 4.1%.

Tabla 2. Caracterización de pacientes con Enfermedad por CMV y valoración oftalmológica (n=295)

Pacientes con Enfermedad por CMV – Número (%)	21 (7.1)
- Retinitis por CMV	12 (4.1)
- Esofagitis por CMV	3 (1.0)
- Colitis por CMV	3 (1.0)
- Neumonitis por CMV	1 (0.34)
- Otras manifestaciones de CMV	2 (0.7)
Pacientes con carga viral de VIH <40 copias al diagnóstico de enfermedad por CMV	3 (1)
Síntomas Oculares – Número (%)	12 (100)
- Disminución de la agudeza visual	11 (91.6)
- Amaurosis unilateral	2 (16.7)
Diagnóstico oftalmológico – Casos (%)	295 (100)
- Retina normal	51 (17.3)
- Retinitis por CMV	12 (4.1)
- Retinopatía asociada a VIH	6 (2.0)
- Retinitis por sífilis	1 (0.3)
- Otras retinitis	5 (1.7)
Hallazgos en la fundoscopia – Número (%)	295(100)
- Sin fundoscopia	220 (74.6)
- Fundoscopia normal	51 (17.2)
- Hemorragia retiniana	2 (0.7)
- Exudados retinianos	1 (0.3)
- Maleza en llamas	5 (1.7)
- Desprendimiento de retina	2 (0.7)
- Otras alteraciones	7 (2.3)

Tabla 3. Valores de serología, carga viral y linfocitos T CD4 en pacientes con retinitis por CMV comparado con el grupo control

	Media ± DE
IgG CMV en personas con retinitis por CMV - UI/ml	1277 ± 879
IgG CMV en personas sin enfermedad por CMV - UI/ml	479 ± 588
Carga viral de VIH al diagnóstico de retinitis por CMV - copias	437783 ± 665354
Linfocitos T CD4 al diagnóstico de retinitis por CMV - células	174 ± 217

La fundoscopia sólo se realizó de forma rutinaria en el 26.4% de los casos, 51 pacientes se encontraron con retina normal, 5 casos tenían imagen característica de “maleza en llamas”, 2 casos con desprendimiento de retina, 2 casos con hemorragia retiniana y 1 caso con exudados retinianos aislados. Los principales diagnósticos oftalmológicos fueron retinitis por CMV en 14 casos y 6 casos de retinopatía asociada a VIH.

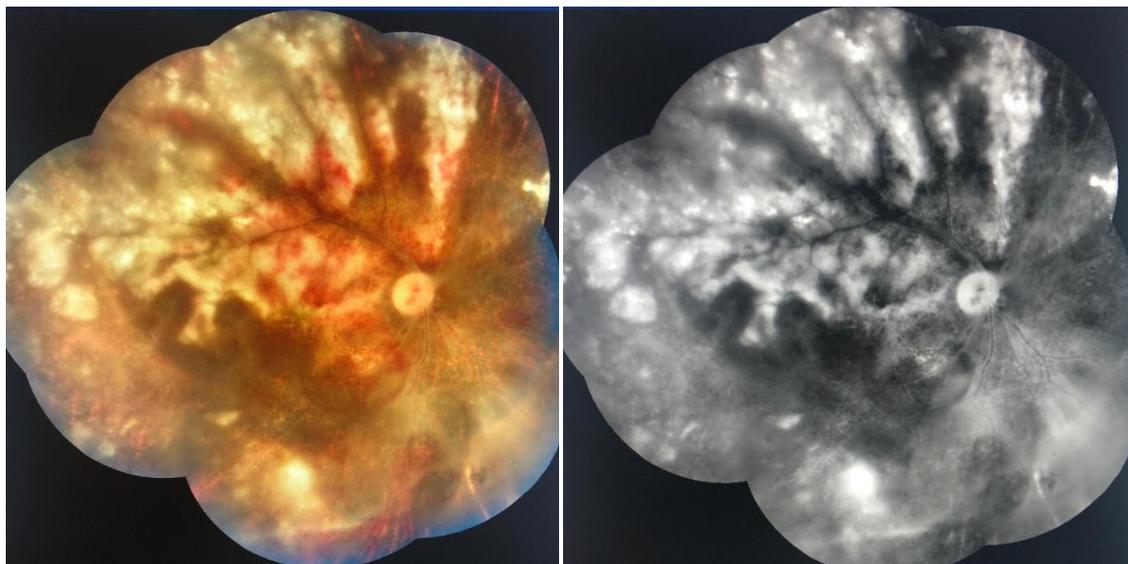


Ilustración 2. Fundoscopia de paciente con retinitis por CMV con desprendimiento de retina.

La serología para IgG para CMV se realizó mediante detección indirecta de anticuerpos antiIgG por inmunoensayo de micropartículas quimioluminiscentes (Architect i2000SR, Abbott®), método validado por la OMS^{33,34}. Se encontró resultado de serología solo en el



48.1% de los casos, con IgG CMV positiva en el 95.8% y títulos >600 UI/ml en el 24.6%. Se encontró una media de IgG para CMV en pacientes sin enfermedad por CMV (grupo control) de 479 ± 588 UI/ml (IC95% 370-588) y media en pacientes con retinitis por CMV de 1277 ± 879 UI/ml (IC95% 542-2012). Se realizó prueba T de student para diferencia de medias entre estos grupos encontrando una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.0001$), asimismo, los niveles de linfocitos CD4 en el grupo control fue de 170 ± 193 células (IC95% 147-193) y de 174 ± 217 células (IC95% 75-273) en el grupo con retinitis por CMV, y la prueba T de student mostró una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.0001$).

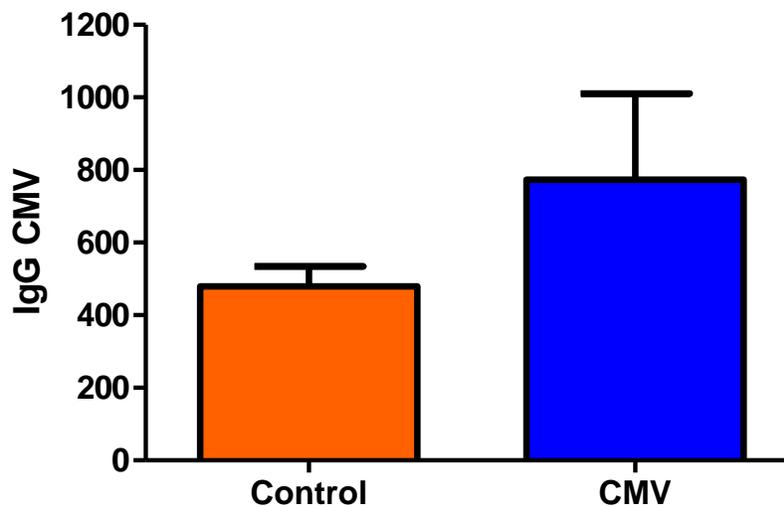


Figura 1. Diferencia de medias en niveles de IgG para CMV entre pacientes con retinitis por CMV y pacientes del grupo control sin retinitis por CMV.



8. Discusión

La prevalencia de enfermedad por CMV en los pacientes de nuestra Clínica de VIH/SIDA fue del 7.1%, sin embargo de los 21 pacientes con enfermedad por CMV, únicamente 12 (67%) presentaron retinitis, uno de ellos con retinitis y esofagitis, el resto de los casos fueron 3 con colitis, 3 con esofagitis, 1 de neumonitis y 2 con hepatitis/colangitis asociadas a CMV. La prevalencia de retinitis en el total de pacientes fue del 4.1%, inferior a la reportada por Colby DJ y colaboradores con una cohorte en Vietnam donde observaron una prevalencia de retinitis por CMV del 7%⁶, e inferior a lo reportado en México en 2007 en una cohorte de 420 pacientes con SIDA con una prevalencia de retinitis del 5.9%.³⁵

El principal síntoma ocular fue disminución de la agudeza visual, sin embargo en 1 caso (9.3%) el paciente cursaba asintomático y se documentó retinitis durante su abordaje inicial previo al inicio de tratamiento antirretroviral, similar a lo reportado por Pathai y colaboradores que en una revisión sistemática describieron series de pacientes con retinitis por CMV que cursaron asintomáticos entre el 7-85%³⁶. Destaca que el 33% de los pacientes presentaban desprendimiento de retina y 2 (16.7%) presentaron amaurosis monocular como complicación, superiores a lo descrito por Thorne, Kempen y colaboradores.^{7,37}

La serología IgG para CMV fue positiva se encontró en el 95% de los casos, similar a lo reportado en otras series de pacientes originarios de países en vías de desarrollo^{2,38}, asimismo se encontró diferencia significativa en los niveles de IgG CMV de pacientes con retinitis comparado con el grupo control, diferente a lo reportado por Kaae Dodt y colaboradores, donde no se encontró diferencias en los niveles de IgG entre pacientes con y sin enfermedad por CMV.¹⁹ Se ha reportado que la serología IgG CMV positiva y en niveles altos se asocia a mayor riesgo de eventos no definitorios de SIDA y mortalidad no asociada a



SIDA, asimismo, los niveles altos de IgG CMV se asocian a mayor riesgo cardiovascular por engrosamiento de la íntima y depósito de calcio en las arterias coronarias, por lo que los pacientes de nuestro estudio con títulos 100 veces por encima del límite superior normal requieren evaluación de otros factores de riesgo cardiovascular, pero la evidencia actual es insuficiente para dar una recomendación.³⁹⁻⁴²

De acuerdo a las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud para el SIDA (ONUSIDA) para el año 2020 se espera que el 90% de las personas que viven con VIH conozcan su estado serológico, el 90% de los ellos se encuentren en tratamiento y 90% se encuentren en supresión virológica. La Dra. Alethse de la Torre Rosas, directora de Centro Nacional para la Prevención y Control del VIH y el SIDA en México, presentó los avances de las metas 90-90-90 en el marco de la Conferencia de la *International AIDS Society* 2019 donde reportó que el 55% de las personas que viven con VIH en tratamiento se encuentran en supresión viral, a diferencia de nuestros resultados donde el 88.5% de los pacientes en TARV están en supresión virológica.⁴³

Las limitaciones del estudio son relacionadas a ser un ensayo retrospectivo donde no se pueden obtener todos los datos, asimismo, pacientes que se encontraban con categoría clínica C3 al momento del diagnóstico no contaban con valoración oftalmológica por lo que se desconoce si en algún momento padecieron la enfermedad pues se ha descrito que algunos pacientes cursan asintomáticos.



9. Conclusiones

La retinitis por CMV en personas que viven con VIH tuvo una prevalencia del 4.1%, con niveles de IgG CMV superiores a los pacientes sin enfermedad por CMV, sin embargo, la fundoscopia solo se realizó en el 26% de los casos a pesar de que el 51% de los sujetos tenían al inicio <100 linfocitos CD4, y de éstos, sólo el 33% tuvo evaluación oftalmológica por lo que se requiere optimizar los programas de abordaje de paciente con diagnóstico reciente de infección por VIH para identificar casos de retinitis por CMV, pues se encontró que hasta el 9% de los casos cursaron asintomáticos a pesar de haber encontrado una prevalencia menor a la reportada en otras series.

En sitios de recursos limitados, la serología por CMV podría ser una alternativa para evaluar a los candidatos a evaluación oftalmológica independientemente del conteo de linfocitos CD4.



10. Referencias

1. Maartens G, Celum C, Lewin SR. HIV infection: Epidemiology, pathogenesis, treatment, and prevention. *Lancet*. 2014;384(9939):258–71.
2. Griffiths P, Baraniak I, Reeves M. The pathogenesis of human cytomegalovirus. *J Pathol*. 2015;235(2):288–97.
3. Jean Beltran PM, Cristea IM. The life cycle and pathogenesis of human cytomegalovirus infection: Lessons from proteomics. *Expert Rev Proteomics*. 2014;11(6):697–711.
4. Kempen JH, Jabs DA, Wilson LA, Dunn JP, West SK, Tonascia JA. Risk of vision loss in patients with cytomegalovirus retinitis and the acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Ophthalmol*. 2003;121(4):466–76.
5. Jabs DA, Van Natta ML, Holbrook JT, Kempen JH, Meinert CL, Davis MD. Longitudinal Study of the Ocular Complications of AIDS. 1. Ocular Diagnoses at Enrollment. *Ophthalmology*. 2007;114(4):780–6.
6. Colby DJ, Vo DQH, Teoh SC, Tam NT, Liem NT, Lu D, et al. Prevalence and predictors of cytomegalovirus retinitis in HIV-infected patients with low CD4 lymphocyte counts in Vietnam. *Int J STD AIDS*. 2014;25(7):516–22.
7. Thorne JE, Holbrook JT, Jabs DA, Kempen JH. Effect of cytomegalovirus retinitis on the risk of visual acuity loss among patients with AIDS. *Ophthalmology*. 2007;114(3):591–8.
8. 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.
9. 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*. 2015;122(7):1452–63.
10. Shah JM, Leo SW, Lee TL, Tan XL, Pan JC, Wong EP, et al. A Cytomegalovirus Retinitis Screening Program: Evaluation of Enrollment Criteria for HIV Patients in Singapore. *Ocul Immunol Inflamm*. 2015;23(5):362–70.
11. Wei LL, Park SS, Skiest DJ. Prevalence of visual symptoms among patients with newly diagnosed cytomegalovirus retinitis. *Retina*. 2002;22(3):278–82.
12. Khan M, Rao PK, Rao RC. A brushfire in the eye. *BMJ*. 2016;353:i3075.
13. Holland GN, Buhles WC, Mastre B, Kaplan HJ. A Controlled Retrospective Study of Ganciclovir Treatment for Cytomegalovirus Retinopathy: Use of a Standardized System for the Assessment of Disease Outcome. *Arch Ophthalmol*. 1989;107(12):1759–66.
14. Holbrook JT, Jabs DA, Weinberg D V., Lewis RA, Davis MD, Friedberg D. Visual loss in patients with cytomegalovirus retinitis and acquired immunodeficiency syndrome before widespread availability of highly active antiretroviral therapy. *Arch Ophthalmol*. 2003;121(1):99–107.
15. Spector SA, Hsia K, Crager M, Pilcher M, Cabral S, Stempien MJ. Cytomegalovirus (CMV) DNA Load Is an Independent Predictor of CMV Disease and Survival in Advanced AIDS. *Virology*. 1999;73(8):7027–30.
16. Bowen EF, Sabin CA, Wilson P, Griffiths PD, Davey CC, Johnson MA, et al. Cytomegalovirus (CMV) viraemia detected by polymerase chain reaction identifies a group of HIV-positive patients at high risk of CMV disease. *AIDS*. 1997;11:889–93.



17. Jabs D a, Martin BK, Forman MS, Ricks MO. Cytomegalovirus (CMV) blood DNA load, CMV retinitis progression, and occurrence of resistant CMV in patients with CMV retinitis. *J Infect Dis.* 2005;192(4):640–9.
18. 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(5):1249–53.
19. Dodt KK, Jacobsen PH, Hofmann B, Meyer C, Kolmos HJ, Skinhøj P, et al. Development of cytomegalovirus (CMV) disease may be predicted in HIV-infected patients by CMV polymerase chain reaction and the antigenemia test. *AIDS.* 1997;11:21–8.
20. Mathur G, Ratra D, Bhuihar SS, Roy R. Clinical Outcomes of Retinal Detachment Surgery following Cytomegalovirus Retinitis in Patients on Highly Active Anti-retroviral Therapy for Acquired Immune Deficiency Syndrome. *Ocul Immunol Inflamm.* 2015;23(5):400–4.
21. Kim DY, Jo J, Joe SG, Kim JG, Yoon YH, Lee JY. Comparison of visual prognosis and clinical features of cytomegalovirus retinitis in HIV and NON-HIV patients. *Retina.* 2017;37(2):376–81.
22. Yen M, Chen J, Ausayakhun S, Kunavisarut P, Vichitvejpaisal P, Ausayakhun S, et al. Retinal detachment associated with aids-related cytomegalovirus retinitis: Risk factors in a resource-limited setting. *Am J Ophthalmol.* 2015;159(1):185–92.
23. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and A. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the. *AIDSinfo.* 2017;5:1–414.
24. Lin DY, Warren JF, Lazzeroni LC, Wolitz RA, Mansour SE. Cytomegalovirus retinitis after initiation of highly active antiretroviral therapy in HIV-infected patients: Natural history and clinical predictors. *Retina.* 2002;22(3):268–77.
25. Guex-Crosier Y, Telenti A. An epidemic of blindness: A consequence of improved HIV care? *Bull World Health Organ.* 2001;79(3):181.
26. Martin D, Sierra-Madero J, Walmsley S, Wolitz RA. A Controlled trial of Valganciclovir as induction Therapy for Cytomegalovirus Retinitis. *N Engl Med.* 2002;346(15):1119–26.
27. Jabs DA, Ahuja A, Van Natta M, Dunn JP, Yeh S. Comparison of treatment regimens for cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS in the era of highly active antiretroviral therapy. *Ophthalmology.* 2013;120(6):1262–70.
28. Jabs DA, Van Natta ML, Holland GN, Danis R. Cytomegalovirus Retinitis in Patients With Acquired Immunodeficiency Syndrome After Initiating Antiretroviral Therapy. *Am J Ophthalmol.* 2017;174:23–32.
29. Kestelyn PG, Cunningham ET. HIV/AIDS and blindness. *Bull World Health Organ.* 2001;79(3):208–13.
30. Rangel CM, Prada AM, Varon C, Merayo-Llodes J. Immune recovery uveitis in a patient with previously undiagnosed cytomegalovirus retinitis. *BMJ Case Rep.* 2015;2015:1–4.
31. Lalonde RG, Boivin G, Deschênes J, Phillips P, Shafran SD, Walmsley S. Canadian consensus guidelines for the management of cytomegalovirus disease in HIV / AIDS.



- Can J Infect Dis Med Microbiol. 2004;15(6):327–35.
32. Heiden D, Tun N, Maningding E, Heiden M, Rose-Nussbaumer J, Chan KN, et al. Training clinicians treating HIV to diagnose cytomegalovirus retinitis. *Bull World Health Organ.* 2014;92(12):903–8.
 33. Lagrou K, Bodeus M, Van Ranst M, Goubau P. Evaluation of the new architect cytomegalovirus immunoglobulin M (IgM), IgG, and IgG avidity assays. *J Clin Microbiol.* 2009;47(6):1695–9.
 34. Wissel N, Hanschmann K, Scheiblauer H. Report of the WHO Collaborative Study to establish the First International Standard for Detection of IgG antibodies to Cytomegalovirus (anti-CMV IgG). *WHO Rep.* 2017;2322.
 35. Lara Molina NC, (2007) Tratamiento actual de la retinitis por Citomegalovirus en pacientes con Síndrome de Inmunodeficiencia Humana. México: Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Medicina; Tesis de Especialidad en Oftalmología. <http://132.248.9.195/pd2008/0622984/Index.html>
 36. Pathai S, Lawn SD, Gilbert C. Cytomegalovirus retinitis associated with HIV in resource-constrained settings: Systematic screening and case detection. *Int Health.* 2012;4(2):86–94
 37. Kempen JH, Jabs DA, Dunn JP, West SK, Tonascia J. Retinal detachment risk in cytomegalovirus retinitis related to the acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Ophthalmol.* 2001;119(1):33–40.
 38. Fowotade A, Okonko IO, Agbede OO, Suleiman ST. High seropositivity of IgG and IgM antibodies against cytomegalovirus (CMV) among HIV-1 seropositive patients in Ilorin, Nigeria. *Afr Health Sci.* 2015;15(1):1–9.
 39. Hodowanec A, Lurain NS, Krishnan S, Bosch RJ, Landay AL. Increased CMV IgG Antibody Titer is Associated with Non-AIDS Events Among Virologically Suppressed HIV-Positive Persons. *Pathog Immun.* 2019;4(1):66.
 40. Patel E, Gianella S, Newell K. Elevated Cytomegalovirus IgG Antibody Levels Are Associated with HIV-1 Disease Progression and Immune Activation. *AIDS.* 2017;31(6):807–13.
 41. Lichtner M, Cicconi P, Vita S, Cozzi-Lepri A, Galli M, Lo Caputo S, et al. Cytomegalovirus coinfection is associated with an increased risk of severe non-AIDS-defining events in a large cohort of HIV-infected patients. *J Infect Dis.* 2015;211(2):178–86.
 42. Knudsen A, Kristoffersen US, Panum I, Hansen YB, Skottrup PD, Hasbak P, et al. Coronary artery calcium and intima-media thickness are associated with level of cytomegalovirus immunoglobulin G in HIV-infected patients. *HIV Med.* 2019;20(1):60–2.
 43. De la Torre Rosas A. Country Level 90-90-90 Targets, Progress and Experiences. National HIV/AIDS Program. 2019; Symposium conducted at the 10th International AIDS Society Conference on HIV Science, Mexico City, Mexico. http://programme.ias2019.org/PAGMaterial/PPT/2344_4667/Mexico%2090%20targets.pptx