

Endotelitis por citomegalovirus y su diagnóstico mediante la microscopia confocal

Cytomegalovirus endotheliitis and its diagnosis by confocal microscopy

Justo Luis Noriega Martínez^{1*} <https://orcid.org/0000-0003-4304-3898>

Alexeide de la C Castillo Pérez¹ <https://orcid.org/0000-0002-8319-6592>

Ana María Méndez Duque de Estrada¹ <https://orcid.org/0000-0003-4498-8092>

María del Carmen Benítez Merino¹ <https://orcid.org/0000-0001-7280-8138>

Nereida Cabrera Cantelar² <https://orcid.org/0000-0003-3386-9581>

¹Instituto Cubano de Oftalmología “Ramón Pando Ferrer”. La Habana, Cuba.

²Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kourí”. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: jluisnm71@gmail.com

RESUMEN

Objetivo: Describir las características del endotelio corneal por microscopia confocal en pacientes con lesiones basofílicas de inclusión como patognomónicas de endotelitis por citomegalovirus.

Métodos: Se realizó un estudio observacional de casos clínicos en pacientes con diagnóstico de endotelitis por citomegalovirus, atendidos en la Consulta de Córnea del Instituto Cubano de Oftalmología “Ramón Pando Ferrer”, entre febrero del año 2010 y junio del 2018. La muestra incluyó 39 pacientes con diagnóstico clínico de endotelitis, a quienes se les realizó microscopia confocal con el equipo Confoscan 4 (Nidek Technologies).

Resultados: De los 39 pacientes, 29 fueron del sexo masculino y 10 del femenino. Todos tenían entre 41 y 60 años de edad. En el 97,4 % de los casos

existió el antecedente de una conjuntivitis viral y un solo paciente fue positivo de HIV (2,6 %). La mejor agudeza visual corregida de 0,3 o menos se mostró en el 100 % de ellos antes del tratamiento, y después de este los 39 tenían entre 0,8 y 1,0. En el 100 % de los casos se observaron cuerpos de inclusión basofílicos en el endotelio corneal, que fueron apreciables mediante la microscopia confocal.

Conclusiones: Existe una relación entre la presencia de cuerpos de inclusión basofílicos en el endotelio corneal y las pruebas virológicas a citomegalovirus positivas, lo que puede permitir hacer PCR a casos que ya tienen confirmación mediante microscopia confocal de las características patognomónicas del endotelio corneal.

Palabras clave: Endotelitis; citomegalovirus; microscopia confocal.

ABSTRACT

Objective: Describe the characteristics of the corneal endothelium by confocal microscopy in patients with inclusion basophilic lesions as pathognomonic signs of cytomegalovirus endotheliitis.

Methods: An observational study was conducted of clinical cases of patients diagnosed with cytomegalovirus endotheliitis attending the Cornea Service at Ramón Pando Ferrer Cuban Institute of Ophthalmology from February 2010 to June 2018. The study sample was 39 patients with a clinical diagnosis of endotheliitis who underwent confocal microscopy with a Confoscan 4 device (Nidek Technologies).

Results: Of the 39 patients examined, 29 were male and 10 were female. All were aged 41-60 years. 97.4% had a history of viral conjunctivitis and only one was HIV positive (2.6%). Best corrected visual acuity was 0.3 or less in 100% before treatment, and 0.8 to 1.0 after treatment. Inclusion basophilic bodies visible by confocal microscopy were observed in the corneal endothelium of all patients.

Conclusions: A relationship exists between the presence of inclusion basophilic bodies in the corneal endothelium and virological tests positive for

cytomegalovirus, making it possible to perform PCR testing in cases with confocal microscopy confirmation of the pathognomonic characteristics of the corneal endothelium.

Key words: Endotheliitis; cytomegalovirus; confocal microscopy.

Recibido: 06/08/2020

Aceptado: 05/04/2021

Introducción

La córnea es el primer medio refringente del globo ocular, responsable del 75 % del poder refractivo del ojo.⁽¹⁾ La opacidad de la córnea es causa de disminución de la agudeza visual; por eso es la queja más frecuente del paciente con afectaciones en cualquiera de las capas de esta. La severidad depende también de la ubicación; si es más periférica afecta menos la visión que cuando es central.

La endotelitis es una entidad poco frecuente, caracterizada por edema de córnea, precipitados queráticos y escasa reacción inflamatoria en la cámara anterior. Puede concomitar con una trabeculitis y presentarse con aumento de la presión intraocular. El grado de disminución de la agudeza visual o visión borrosa referida por el paciente depende de la ubicación, central o periférica, de la lesión, así como de la magnitud del edema. No se caracteriza por dolor y conserva la integridad epitelial. Puede haber fotofobia y lagrimeo, pero menos intenso que en lesiones superficiales. La queratitis disciforme (endotelitis) es controvertida. Puede ser una infección activa de los queratocitos o del endotelio por el virus del Herpes simple (VHS), o una reacción de hipersensibilidad a un antígeno vírico en la córnea.⁽²⁾

Su etiología más común es la infección causada por los virus de la familia del *Herpes viridae*, como consecuencia de traumas, posterior a procedimientos quirúrgicos, rechazo de trasplantes de córnea o distrofias corneales. También ha sido asociada con enfermedades autoinmunes.^(1,2) Los médicos no suelen tratar desde el comienzo al citomegalovirus sin antes realizar una verificación, porque la forma en la que se presenta no difiere de la endotelitis causada por otros agentes patógenos.⁽³⁾

El citomegalovirus (CMV) es un virus oportunista y se presenta generalmente en pacientes con inmunodeficiencia, pero el estudio por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) ha detectado la presencia del virus en algunos casos que aparentemente son inmunocompetentes.⁽³⁾

La infección por citomegalovirus tiene una altísima prevalencia a nivel mundial, especialmente en países subdesarrollados en los que el 90 % de la población está infectada, frente al 60 % estimado en los países desarrollados. En zonas con malas condiciones socioeconómicas, la mayoría de los niños se infecta antes de la pubertad. El hacinamiento y la falta de higiene favorecen la transmisión.

El citomegalovirus es un virus miembro de la familia de los herpes virus, a los que pertenecen también los virus Herpes simple 1 y 2, Varicela Zoster, el Epstein-Barr, el Herpes humano tipo 6, así como los serotipos 7 y 8. Estos son partículas grandes compuestas por envoltura externa, lipídica con nucleocápside y un core que contiene proteínas y el genoma viral (ADN), doble cadena de ADN. Los herpes virus inducen una infección latente de por vida en sus huéspedes, con triple efecto sobre el organismo.⁽⁴⁾ El efecto citopático provoca cambios en las células del huésped y estas aumentan de volumen.

La infección se adquiere por contacto directo con las lesiones, las relaciones sexuales y el contacto orogenital; también es posible la transmisión vertical, es decir; materno-fetal, por transfusiones sanguíneas y por trasplantes de

órganos.⁽⁵⁾ El CMV puede ocasionar neumonía, hepatitis, úlceras gastrointestinales, retinitis, encefalopatía y alteraciones endocrinas. El grado de morbilidad y la extensión del proceso suelen estar determinados por el grado de supresión de los linfocitos CD4.

La infección humana por CMV es uno de los mayores retos sanitarios en la actualidad por su variabilidad en la presentación clínica, la alta prevalencia en población sana asintomática y las controversias existentes para la utilización de numerosos procedimientos diagnósticos.

Pueden detectarse dos tipos de anticuerpos contra el citomegalovirus: los anticuerpos inmunoglobulina G (IGG) y las inmunoglobulinas M (IGM). Los anticuerpos IGG aparecen después de una semana de infección por el virus y, por lo tanto, no son marcadores de la infección aguda. Por otro lado, los anticuerpos IGM son la respuesta inmunológica rápida, y la positividad de este marcador demuestra un proceso agudo o enfermedad activa.⁽⁶⁾

Otros métodos para detectar CMV ocular incluyen: los cultivos en fibroblastos de pulmón fetal humano, el coeficiente de Goldmann-Witmer-Desmonts y la reacción en cadena por la polimerasa (PCR).⁽⁶⁾ Actualmente la PCR ha sustituido en la práctica clínica a los cultivos clásicos y al coeficiente de Goldmann-Witmer, debido a que es una técnica muy sensible, específica; necesita menos del 50 % de ADN del necesario para un cultivo positivo y nos puede dar un diagnóstico en menos de 24 horas. Las técnicas moleculares sirven para confirmar el diagnóstico mediante la presencia de material genético del microorganismo (RNA o DNA amplificado por PCR) en las endotelitis.^(4,6)

Recientemente se comenzó a utilizar el microscopio confocal, con características muy típicas, el cual se ha convertido en una herramienta insustituible. Su mayor valor social y económico es que se encuentra hoy disponible en todas las provincias del país. Se propone su uso para realizar

revisiones médicas o para confirmar infecciones por CMV al identificar inclusiones intranucleares basofílicas en el endotelio.

La capacidad de obtener cortes ópticos seriados *in vivo* permite obtener imágenes de diferentes profundidades dentro del espesor de una pieza de tejido. De esta forma, elimina la necesidad de realizar procedimientos de seccionado y procesado de muestras. Por eso la microscopia confocal es única como técnica para la valoración de tejidos intactos en organismos vivos.⁽⁷⁾

La endotelitis, que desgasta el delgado e irremplazable endotelio, es una enfermedad que podría poner en peligro la visión, y una terapia dirigida a atacar el virus equivocado puede retrasar la recuperación. Sin embargo, no se debe tratar desde el comienzo al citomegalovirus como causa de la endotelitis sin antes realizar una verificación. Primero, porque la forma en la que se presenta no difiere de la de la endotelitis causada por otros agentes patógenos, y segundo porque el tratamiento es muy específico, costoso y produce efectos secundarios.

Teniendo en cuenta los altos costos, el elevado riesgo y la poca accesibilidad para el diagnóstico de la presencia del citomegalovirus en el endotelio corneal por PCR, se pueden demostrar cuerpos basofílicos de inclusión en el endotelio corneal mediante la microscopia confocal. La microscopia confocal es un medio diagnóstico accesible, inocuo, barato, con elevada calidad y confiabilidad de sus resultados, existente en todos los servicios oftalmológicos del país.

El propósito de este trabajo fue describir las características del endotelio corneal por microscopia confocal en pacientes con lesiones basofílicas de inclusión como patognomónicas de endotelitis por citomegalovirus.

Métodos

Se realizó un estudio observacional de casos clínicos en pacientes con diagnóstico de endotelitis por citomegalovirus, quienes fueron atendidos en la consulta de córnea en el Instituto de Oftalmología “Ramón Pando Ferrer”, entre febrero del año 2010 y junio del 2018. El universo de estudio lo constituyeron 39 pacientes, que tuvieron diagnóstico clínico de endotelitis, todos con características biomicroscópicas similares, a los cuales se les realizó microscopia confocal con el equipo Confoscan 4 (Nidek Technologies). La muestra incluyó 39 pacientes con citomegalovirus.

A todos los casos se les realizó toma de la mejor agudeza visual corregida (MAVCC) con optotipos de Snellen, biomicroscopia con lámpara de hendidura y microscopia confocal con el equipo Confoscan 4 (Nidek Technologies). La microscopia confocal permitió diferenciar las características celulares en cada caso, lo que nos hizo sospechar la existencia de citomegalovirus en 39 pacientes, a quienes se les extrajo muestra de humor acuoso para posterior estudio por PCR. Esta microscopia permite la observación del endotelio y tiene la capacidad de realizar cortes ópticos seriados *in vivo*, lo que facilita la obtención de imágenes de diferentes planos del espesor de la córnea.

Estos pacientes fueron sometidos a estudios virológicos (determinación de IGM y PCR), previa coordinación con el Instituto “Pedro Kourí”, lo que permitió realizar el diagnóstico etiológico. Se extrajo muestra de humor acuoso aplicando la siguiente técnica: instilación de povidona yodada al 5 % tras anestesia tópica. Mediante aspiración con aguja de calibre 30 Gauges conectada a una jeringa de 1 mL se realizó una paracentesis de cámara anterior, y se obtuvo 0,3 mL de fluido intraocular. Las muestras fueron transferidas a viales de Eppendorf para ser almacenadas a 4 °C y transferidas en un período inferior a 48 horas al laboratorio de Virología para ser procesadas en el Instituto “Pedro

Kourí”, previa recepción y congelación en el Instituto Cubano de Oftalmología “Ramón Pando Ferrer”, en un período inferior a 48 horas para ser procesadas. Para monitorear la calidad de la extracción y el subsecuente procedimiento de amplificación se añadió a cada muestra una dosis estándar de herpes virus tipo 1 y virus de la encefalomiocarditis como control interno. La PCR se realiza mediante el sistema de detección secuencias ABI PRISM 7700 (*Applied Biosystems*, Branchburg, New Jersey, EE.UU.). En caso de positividad de la muestra, la PCR se repite para confirmar el diagnóstico.

Las variables que tuvimos en cuenta para el estudio fueron: edad, sexo, factores de riesgo, MAVC antes y después del tratamiento médico, como medida por la recuperación de la transparencia de la córnea, el compromiso inmunológico y la presencia de cuerpos de inclusión basofílicos en el endotelio corneal en la microscopia confocal.

Los pacientes fueron tratados con aciclovir 400 mg cada 6 horas por diez días como dosis de ataque inicialmente, y continuaron con 400 mg cada 8 horas por diez días. Localmente se usó el ungüento aciclovir oftálmico 5 veces al día y dexametasona colirio 1 gota cada 6 horas. Solo en un paciente al que se le diagnosticó VIH + no se utilizó el aciclovir oral, sino el ganciclovir, medicamento reservado en Cuba para estos casos. Se mantuvo un seguimiento semanal por consulta hasta la total resolución del cuadro inflamatorio.

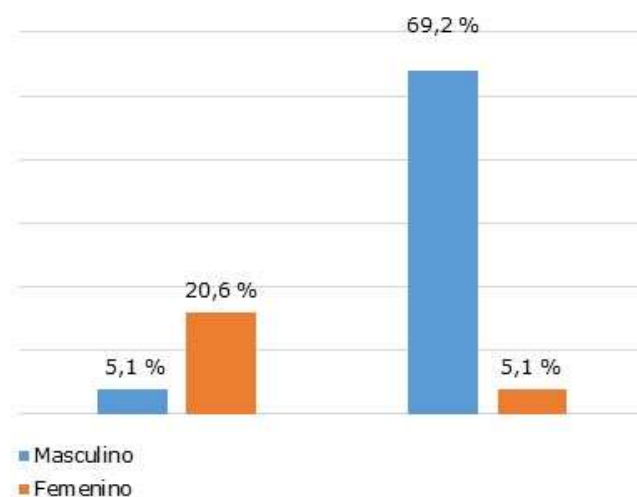
En todos los casos se cumplieron las normas de bioética correspondientes para el empleo de humanos en las investigaciones científicas, la beneficencia, la no maleficencia, el respeto a la persona y la justicia. Cada paciente conoció la importancia del estudio y su confiabilidad, así como el abandono de este de ser necesario. Se obtuvo el consentimiento informado en todos los casos.

Se utilizaron métodos de estadística descriptiva, como el cálculo de frecuencias absolutas y relativas. La información se obtuvo de manera prospectiva; la

información fue descrita en las historias clínicas ambulatorias; se procesaron los datos en el sistema SPSS para Windows y se presentaron en forma de gráficos para su mejor comprensión.

Resultados

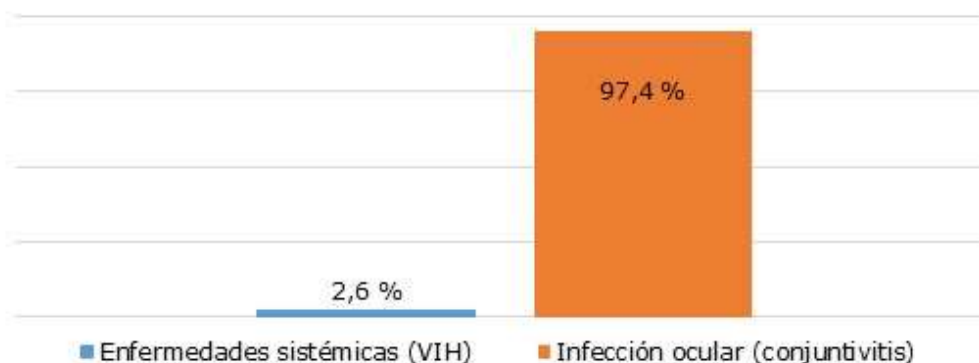
Al analizar la distribución de los pacientes según edad y sexo, de un total de 39 casos 29 pertenecieron al sexo masculino y solo 10 al femenino, por lo que predominó el sexo masculino y la edad más frecuente osciló entre 51 y 60 años (Fig. 1).



Fuente: Historias clínicas.

Fig. 1 - Distribución según edad y sexo de los pacientes con diagnóstico de endotelitis por citomegalovirus.

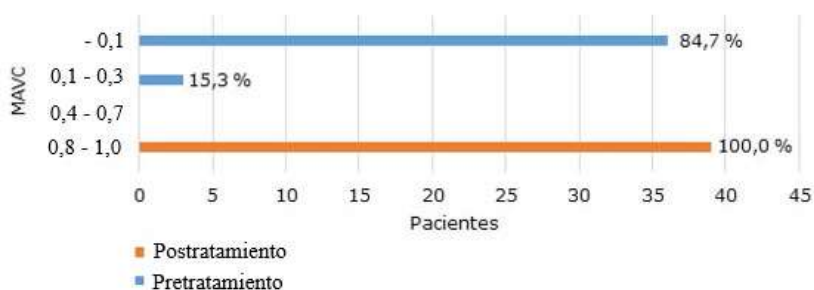
En cuanto a los factores de riesgo, en casi todos los pacientes existió el antecedente de una conjuntivitis aguda clínicamente viral (97,4 %). Dentro de las enfermedades sistémicas hubo un solo paciente VIH + (2,6 %). No se encontraron antecedentes de transfusiones sanguíneas, traumas ni cirugías oculares (Fig. 2).



Fuente: Historias clínicas.

Fig. 2 - Distribución de los pacientes con diagnóstico de endotelitis por citomegalovirus, según los factores de riesgo.

En la figura 3 se refleja la agudeza visual pre- y postratamiento. Previo al tratamiento médico, 33 (84,7 %) pacientes presentaron una agudeza visual menor de 0,1 y 6 (15,3 %) entre 0,1 y 0,3 en la cartilla de Snellen; y a los 21 días de comenzado el tratamiento el 100,0 % de los pacientes presentaron una agudeza visual entre 0,8 y 1,0.



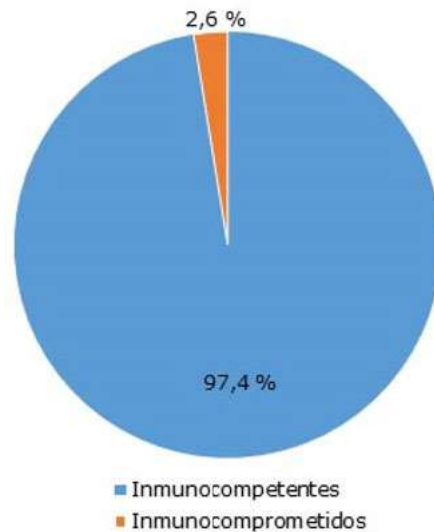
MAVC: Mejor agudeza visual corregida.

Fuente: Historias clínicas.

Fig. 3 - Distribución de los pacientes con diagnóstico de endotelitis por citomegalovirus, según la agudeza visual pretratamiento y postratamiento.

La figura 4 muestra que de los 36 pacientes del estudio, 38 (97,4 %) eran inmunocompetentes y solo uno se encontraba inmunocomprometido (VIH +) (2,6

) coincidiendo con que este paciente también presentó retinitis por citomegalovirus.



Fuente: Historias clínicas.

Fig. 4 - Distribución de los pacientes con diagnóstico de endotelitis por citomegalovirus, según el compromiso inmunológico.

En los 39 pacientes (100,0 %) infectados por CMV hubo presencia de cuerpos de inclusión basofílicos en el endotelio corneal, observado con microscopia confocal, como se muestra en la figura 5.



Fuente: Historias clínicas.

Fig. 5 - Distribución de los pacientes con diagnóstico de endotelitis por citomegalovirus y presencia de los cuerpos de inclusión basofílicos en el endotelio corneal.

Discusión

Todos los pacientes se encontraban entre 41 y 60 años de edad. Este grupo etario también ha sido el más frecuente en otras investigaciones.⁽⁸⁾ El sexo masculino fue el más frecuente, lo que coincide con otros autores.^(8,9)

Existen diferentes trabajos en los que se considera que una conjuntivitis viral previa está entre los antecedentes de los pacientes afectados con frecuencia.⁽⁸⁾ También puede observarse endotelitis por CMV en pacientes aparentemente sanos; por eso, en ocasiones, se tarda el diagnóstico. En la literatura se reportó un caso de endotelitis persistente, el cual se había manifestado luego de una queratoplastia. La PCR detectó CMV en el humor acuoso.⁽⁹⁾

Según plantea la literatura, el virus se acantona en las células del trabéculo, y un tiempo después -por una desviación inmunológica- invade el endotelio corneal; aparecen las lesiones típicas y la replicación vírica por una infección primaria de la reactivación de una cepa latente o por la reinfección de un huésped hasta el momento normal que suele ser asintomática.⁽¹⁰⁾

El virus del Epstein Barr y el citomegalovirus se quedan latentes en los linfocitos, el herpes zoster en los ganglios de las raíces dorsales y en los ganglios del nervio trigémino, y en VHS en los ganglios sensoriales, fundamentalmente del trigémino o en los ganglios autónomos y en el tronco cerebral.

La endotelitis por citomegalovirus disminuye considerablemente la visión, por lo que un parámetro importante para evaluar la respuesta al tratamiento es la MAVC. Tanto los pacientes inmunocompetentes (tratados con aciclovir) como el paciente con HIV (tratado con ganciclovir) tuvieron una mejoría en la MAVC con respecto al examen de esta antes del tratamiento. Estos resultados

coinciden con otras investigaciones, donde los pacientes después del tratamiento mostraban una mejor MAVC de manera significativa.⁽¹¹⁾

En nuestra muestra los pacientes no tenían otros padecimientos como la diabetes; no hubo pacientes tratados con inmunosupresores por trasplante de órganos. Un solo paciente tenía el diagnóstico de HIV.

Hasta hace poco tiempo los estudios de presencia de CMV por PCR se hacían solamente en aquellos casos en los que se sospechaba la presencia del virus por la existencia de lesiones patognomónicas de retinitis, que también presentaban uveítis anterior. El CMV es el más frecuente de los virus oportunistas en los casos VIH+. ⁽¹²⁾

La PCR resulta útil en la confirmación del diagnóstico de endotelitis de origen vírico, aunque este se basa en los hallazgos clínicos que suelen ser característicos y a veces suficientes; pero en pacientes inmunosuprimidos, la clínica puede ser atípica y los resultados de laboratorio inconclusos por el estado inmunológico, por lo que la PCR resulta de gran utilidad. ⁽¹²⁾

Los altos costos que implican los estudios virológicos traen como consecuencia subregistros de la enfermedad, además de que el oftalmólogo no piensa en este diagnóstico en pacientes inmunocompetentes. Sin embargo, estudios recientes demuestran el aislamiento de este germen en la PCR en inmunocompetentes. Esto está avalado por numerosas investigaciones. ^(12,13,14,15)

Estos resultados coinciden con *Suzuki*, quien demostró la presencia de cuerpos de inclusión basofílicos.⁽¹³⁾ Es importante el hecho de que el 100 % de los casos presentaron una relación entre la presencia de cuerpos de inclusión basofílicos en el endotelio corneal, apreciables por la microscopia confocal y las pruebas virológicas a citomegalovirus positivas.

Predominaron los pacientes del sexo masculino entre 50 y 60 años. La conjuntivitis viral previa fue la enfermedad más frecuente. La agudeza visual mejoró en todos los pacientes después del tratamiento. La microscopia confocal demostró la presencia de cuerpos de inclusión basofílicos en el endotelio corneal.

Referencias bibliográficas

1. Kanski JJ. Oftalmología Clínica. Ámsterdam. ELSEVIER; 2017 [acceso: 12/10/2021];6:168. Disponible en: <https://www.elsevier.com/books/kanski-oftalmologia-clinica/salmon/978-84-9113-893-8>
2. Luck S, Wieringa J, Blázquez D, Henneke P, Schuster K, Butler K, et al. Congenital cytomegalovirus: a European Expert Consensus Statement on Diagnosis and Management. *Pediatr Infect Dis J*. 2017;36(12):1205-13. DOI: <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001763>
3. Crumpacker CS, Wadhwa S. Cytomegalovirus. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Philadelphia, Pa: Elsevier Churchill Livingstone; 2005:134.
4. Permar S, Schleiss M, Plotkin S. Advancing our understanding of protective maternal immunity as a guide for development of vaccines to reduce congenital cytomegalovirus infections. *J Virol*. 2018;92(7). DOI: <https://doi.org/10.1128/JVI.00030-18>
5. Schleiss M, Permar S, Plotkin S. Progress toward Development of a Vaccine against Congenital Cytomegalovirus Infection. *Clin Vaccine Immunol*. 2017;24(12). DOI: <https://doi.org/10.1128/CVI.00268-17>
6. Ronchi A, Shimamura M, Malhotra P, Sánchez P. Encouraging postnatal cytomegalovirus (CMV) screening: the time is NOW for universal screening! *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2017;15(5):417-9. DOI: <https://doi.org/10.1080/14787210.2017.1303377>

7. Castillo A, Benítez MC, Gómez Z, Rodríguez S. Microscopia Confocal. En: Río Torres M, Capote A, Hernández JR, Eguías F, Padilla C. Oftalmología. Criterios y tendencias actuales. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2009. p. 89-109.
8. Koizumi N, Suzuki T, Uno T, et al. Cytomegalovirus as an etiologic factor in corneal endotheliitis. *Ophthalmology*. 2008;115(2):292-7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2007.04.053>
9. Smet M. Cytomegalovirus and the Eye. En: Pleyer U, Mondino B. Uveitis and immunological Disorder. Springer; 2005. p. 161-71.
10. Pasternak Y, Ziv L, Attias J, Amir J, Bilavsky E. Valganciclovir is beneficial in children with congenital cytomegalovirus and isolated hearing loss. *J Pediatr*. 2018;199:166-70. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.02.028>
11. Kimberlin D, Jester P, Sánchez P, Ahmed A, Arav-Boger R, Michaels M, et al. Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *N Engl J Med*. 2015;372(10):933-43. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1404599>
12. Yamauchi Y, Suzuki J, Sakai J, Sakamoto S, Iwasaki T, Usui M. A case of hypertensive keratouveitis with endotheliitis associated with cytomegalovirus. *Ocul Immunol Inflamm*. 2007;15(5):399-401. DOI: <https://doi.org/10.1080/09273940701486795>
13. Suzuki T, Hara Y, Uno T, Ohashi Y. DNA of cytomegalovirus detected by PCR in aqueous of patient with corneal endothelitis after penetrating keratoplasty. *Cornea*. 2007;26(3):370-2. DOI: <https://doi.org/10.1097/ICO.0b013e31802d82fa>
14. Gantt S, Dionne F, Kozak F, Goshen O, Goldfarb D, Park A, et al. Cost-effectiveness of universal and targeted new-born screening for congenital cytomegalovirus infection. *JAMA Pediatr*. 2016;170(12):1173-80. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2016.2016>
15. Rawlinson W, Boppana S, Fowler K, Kimberlin D, Laz-zarotto T, Alain S, et al. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(6):e177-e88. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30143-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30143-3)

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

Contribución de los autores

Justo Luis Noriega Martínez: Conceptualización, análisis formal, administración del proyecto, validación, redacción, revisión y edición.

Nereida Cabrera Cantelar: Conceptualización, curación de datos, análisis formal, investigación.

Alexeide de la C. Castillo Pérez: Curación de datos, investigación, supervisión.

Ana María Méndez Duque de Estrada: Metodología, redacción borrador original.

María del Carmen Benítez Merino: Supervisión, validación, redacción borrador original, redacción, revisión y edición.