



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América

Facultad de Medicina

Unidad de Posgrado

Programa de Segunda Especialización en Medicina Humana

**Factores asociados a retinitis por citomegalovirus en
pacientes infectados con el virus de la
inmunodeficiencia humana, Hospital Nacional Dos de
Mayo enero 2004 – diciembre 2006**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

Para optar el Título de Especialista en Oftalmología

AUTOR

Ana María FLORIÁN RODRÍGUEZ

ASESORES

Juan Hugo VÁSQUEZ DONAYRE

José Segundo NIÑO MONTERO

Lima, Perú

2007



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Vásquez F. Factores asociados a retinitis por citomegalovirus en pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana, Hospital Nacional Dos de Mayo enero 2004 – diciembre 2006 [Trabajo de investigación]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Unidad de Posgrado; 2007.

Agradecimientos:

A Dios y mi familia por el apoyo brindado.

Al Dr. Juan Vásquez Donayre y Dr. José Niño Montero, por sus importantes contribuciones.

Al Servicio de Oftalmología e Infectología del Hospital Dos de Mayo por sus enseñanzas.

A la Dra. Betty Yáñez Álvarez por su invaluable labor asistencial y científica en beneficio de los pacientes VIH y valioso apoyo a este trabajo.

RESUMEN

Objetivo: Determinar los factores de asociados para retinitis por Citomegalovirus (CMV) en pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), Hospital Nacional Dos de Mayo Enero 2004– Diciembre 2006.

Metodología: Estudio caso – control, relación 1 caso por 2 controles, del 2004 al 2006. Se estudio 31 casos de pacientes HIV con retinitis por CMV y 62 controles, pareados en edad, género y año de diagnóstico. Se evaluaron factores de filiación, antecedentes de riesgo, infecciones oportunistas, categoría de exposición al HIV, síntomas visuales y estado inmunológico. El análisis estadístico incluyó determinación de proporciones y análisis bivariado (*odds ratio*) con sus intervalos de confianza ($p < 0.05$).

Resultados: En el grupo caso, la edad menor de 30 años fue la mayor proporción (32.3%), el sexo masculino representó 83.9%. La probabilidad de retinitis por CMV se incrementa para aquellos que tienen un tiempo de enfermedad mayor a 24 meses (OR 8.0; IC 95% 2.05- 31.1); el antecedente de infecciones oportunistas muestra asociación (OR 1.55, IC 95% 0.29 -8.18), la candidiasis y tuberculosis se presentan en mayor proporción (49.5%); retinitis por CMV previa en el otro ojo (OR 10.8, IC 95% 2.73 -42.7); homosexualismo y síntomas de imágenes flotantes intermitentes también se asocian (OR 1.34, IC 95% 0.53-3.36), (OR 4.7; IC 95% 1.0- 20.3) respectivamente. El recuento de linfocitos T CD4+ se asocia a retinitis por CMV con recuentos menores a 200 cél/ul (OR 21.6 IC 95% 4.2–110.9). La agudeza visual esta afectada solo en el grupo caso; siendo 20/200 o peor el 58.1%.

Conclusiones: Los principales factores asociados a retinitis por CMV en el grupo estudiado son el tiempo de enfermedad mayor a 24 meses, antecedentes de infecciones oportunistas y CMV; homosexualidad, síntomas visuales de flotantes intermitentes, y recuento de linfocitos T CD 4+ < 200 cél/ul.

Palabras clave: Retinitis por Citomegalovirus, virus de inmunodeficiencia humana, factores de riesgo.

I. INTRODUCCION

La retinitis por citomegalovirus (CMV) es una de las enfermedades oportunistas más comunes entre los pacientes con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) (1,2). En la era previa a la terapia antiretroviral de gran actividad (TARGA), hasta un 30% de los pacientes con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) desarrollaba al menos una vez en su vida un episodio de retinitis por CMV(3).

Antes de TARGA, las retinitis por CMV daban lugar a una morbilidad oftalmológica sustancial, y los casos de progresión severa eran muy frecuentes al pesar del tratamiento(1). El tiempo promedio con una agudeza visual de 20/50 o peor entre los pacientes con retinitis por CMV era de aproximadamente 8 meses, y el tiempo promedio con una agudeza visual de 20/200 era de 13 meses (4).

Post TARGA la posibilidad de recuperación del sistema inmunológico trajo consigo la reducción de la incidencia de infecciones oportunistas entre los pacientes VIH, incluyendo una reducción aproximada del 75% en el número de nuevos casos de retinitis por CMV(5, 6). Los pacientes con retinitis por CMV que tenían un recuperación inmunológica, incluyendo una aumento del recuento de linfocitos T CD4+ a un niveles por encima de las 100 células/mm³ podían a menudo discontinuar la terapia anti- CMV (7, 8), porque el riesgo de la progresión de la retinitis era treinta veces menor a lo que normalmente se veía en la era pre TARGA(9). La incidencia de casos de desprendimiento de retina disminuyó entre el 60-80% en la era TARGA(10, 11) El riesgo

de pérdida de la agudeza visual entre los pacientes con retinitis por CMV disminuyó en aproximadamente el 75% en la era TARGA y esta reducción era significativamente más alta entre aquellos que evidenciaban una mayor recuperación de su sistema inmunológico^(12, 13).

La mayoría de los pacientes recientemente diagnosticados con retinitis por CMV en la era TARGA tenían SIDA con un largo periodo de evolución, por lo general habían sido tratados previamente con TARGA, y eran intolerantes o resistentes a TARGA⁽¹⁴⁾. Es posible que estos pacientes tuvieran un riesgo de pérdida de agudeza visual tan igual como los pacientes con retinitis por CMV de la era pre TARGA. Sin embargo, debido a que la estrategia TARGA tenía un efecto beneficioso aunque sea escaso sobre la recuperación inmunológica del paciente (p.e., disminuía la progresión de la retinitis por CMV ⁽¹⁵⁾), es muy posible que los pacientes que recibían TARGA tuvieran menores tasas de desórdenes de la visión incluso sin una recuperación inmunológica completa⁽¹⁶⁾.

Sin embargo, las ventajas de TARGA se ven muy afectadas por la aparición de casos de Uveítis Inmune de Recuperación (UIR) y sus complicaciones oculares estructurales tales como cataratas, edema macular cistoide, y la formación de membrana epiretinales ^(17 - 20). La incidencia de casos UIR entre los pacientes con retinitis por CMV alcanza cifras tan altas como el 0.83 casos/persona-año⁽²¹⁾ en algunas poblaciones hasta cifras más conservadoras como entre el 0.10 y el 0.20 casos/persona-año ⁽²²⁾

En la actualidad la retinitis por CMV sigue siendo la infección ocular más frecuente en pacientes VIH, su incidencia es alrededor de 5.6 casos/100 personas año y representa una prevalencia de por vida a los 3 años de evolución del 22.1% (23).

El CMV es un virus DNA que pertenece a la familia de los herpes virus que en los pacientes VIH, como con la mayoría de las infecciones por herpes virus y el resto de las infecciones oportunistas, se convierte en patológico cuando se produce la reactivación de sus formas latentes en un anfitrión previamente infectado(24). La seroprevalencia del CMV alcanza cifras del 30-100%, dependiendo de la población estudiada(25). En el Perú, un estudio realizado en autopsias de pacientes con SIDA, se encontró que infección por CMV en un 33%, ocupando el segundo lugar dentro de la patología infecciosa oportunista(26)

La presencia los anticuerpos para CMV entre la población homosexual masculina es más alta que en la población heterosexual masculina y es aún más alta entre los pacientes que pertenecen a los estratos socioeconómico más bajos (27, 28). Casi el 100% de los varones homosexuales HIV tienen evidencia serológica de haber recientemente adquirido o reactivado la infección por CMV (24, 29).

A pesar de la alta prevalencia de anticuerpo anti CMV entre los pacientes VIH, las manifestaciones clínicas de la enfermedad por CMV no se presentan generalmente hasta que los niveles de linfocito T CD4+ caen debajo de las 100 células/mm(30, 31) Gallant et al realizaron en 1992 un seguimiento por espacio de 2 años una cohorte de 1002

pacientes VIH y encontraron que la proporción de las pacientes que desarrollaban enfermedad por CMV al cabo de 2 años era del 21.4% entre los pacientes con niveles basales de linfocitos T CD4+ ≤ 100 células/mm³ y del 10.3% entre los pacientes con niveles basales de linfocitos T CD4+ > 100 células/mm³; y que de las 109 personas que desarrollaron enfermedad por CMV, se registraron 93 (85.3%) casos de retinitis, 10 (9.2%) esofagitis, 3 (2.7%) retinitis con esofagitis, 8 (7.3%) colitis, 1 caso de gastritis, 1 de hepatitis y 1 encefalitis⁽³²⁾.

Se ha investigado sobre el tratamiento de la retinitis por CMV pero muy pocos han estudiado los factores de riesgo para esta enfermedad ^(33 -37) La razón, probablemente por que desde que se implemento la estrategia TARGA mucho consideraron que el tema ya estaba resuelto. Ahora sabemos que no es así y que muy a pesar de la eficacia de esta estrategia los casos de retinitis por CMV siguen constituyendo un problema muy serio entre los pacientes VIH.

Uno de los grupos de investigadores que más han estudiado los factores de riesgo para retinitis por CMV es Hodge et al. Estos investigadores plantearon una serie de estudios que les permitieron identificar factores de riesgo clínico, de laboratorio y iatrogénicos para retinitis por CMV en pacientes VIH. Entre los factores de riesgo clínicos tenemos las luces relampagueantes o escotomas (*odds ratio* [OR], 11.42; intervalo de confianza [IC] al 95%: 3.43-38.01), puntos en bola de algodón (OR, 2.90; IC 95%:1.01-8.29), número de infecciones oportunistas previo (OR, 1.81; IC 95%:1.24-2.64), infección extraocular por CMV (OR, 82.99; IC 95%:6.86-1004.58), infección por

Mycobacterium previa (OR, 3.41; IC 95%:0.99-11.85), y homosexualidad (OR, 2.83; IC 95%:1.13-7.12)⁽³⁴⁾. Entre los factores de riesgo de laboratorio para Retinitis por CMV niveles bajos de hemoglobina (OR, 0.96; IC 95%:0.94-0.98), PCR cualitativo para CMV (OR, 21.71, IC 95%:1.80-261.67), PCR cuantitativo para CMV (OR, 33.03; IC 95%:2.32-469.39), HLA-Bw4 (OR, 11.68; IC 95%:1.29-105.82) y HLA-DRB115 (OR, 9.34; IC 95%:1.14-76.41), mientras que HLA-Cw7 fue reportado como un factor protector para retinitis por CMV (OR, 0.09; IC 95%:0.01-0.67)⁽³³⁾. Entre los factores de riesgo iatrogénicos Hodge et al identificaron la prescripción de fármacos esteroides como el único factor de riesgo significativo (OR, 6.41; IC 95%:2.35-17.51)⁽³⁵⁾.

La severidad de la retinitis se asocia a las complicaciones potenciales que van desde la pérdida de la agudeza visual hasta el desprendimiento de retina y la ceguera⁽³⁸⁾

El manejo y prevención de las complicaciones de la retinitis por CMV activa no ha perdido su vigencia. Aunque la retinitis por CMV por lo general puede ser controlada con el tratamiento, la incidencia de desprendimiento de retina continua afectando aproximadamente al 10-29% de los pacientes que reciben terapia intravenosa de mantenimiento ^(39- 40) y mantienen una probabilidad acumulada de desprendimiento de retina en por lo menos un ojo de hasta el 50% al año de evolución ⁽⁴¹⁾. Por esta razón y ante la ausencia de un tratamiento definitivo los investigadores siguen produciendo más y mejores fármacos para prevenir esta complicación. Una de ellas la terapia intra-vítrea con Ganciclovir® al parecer viene ofreciendo ventajas mucho más sensibles respecto a sus predecesores. La incidencia de desprendimiento de

retina se reduce hasta al 8-14% en los pacientes que reciben inyecciones intravítreas de ganciclovir (^{42 - 43}) hasta el 11-23% en los pacientes que reciben implantes intraoculares de ganciclovir (^{44 - 45})

Los nuevos tratamientos son altamente eficaces, todos ellos son aún muy caros y no se encuentra al alcance del poblador peruano promedio. En los Estados Unidos se estima que una infección por CMV tiene una duración promedio de 192 días y un costo estimado de 19 576 dólares americanos(⁴⁶). Tomado en cuenta esta realidad, la mejor estrategia a aplicar en nuestro país, es la prevención.

La retinitis por CMV es una enfermedad oportunista cuya prevalencia depende de una serie de factores, algunos de ellos prevenibles, que en la medida que puedan ser identificados y prevenidos a tiempo no sólo disminuirían la incidencia de esta enfermedad sino también sus complicaciones, mejoraría el pronóstico y se podrían reducir los costos que genera el tratamiento de esta patología.

En este sentido, hemos diseñado el presente estudio de tipo casos y controles para identificar los factores de riesgo de retinitis por CMV en pacientes VIH del Hospital Nacional Dos de Mayo.

Con ello esperamos aportar al conocimiento de los factores de riesgo específicos de nuestra población que nos permitan disminuir la tasa de retinitis por CMV

implementando políticas de prevención y proporcionando a su vez elementos de información local para futuros trabajos de investigación, ya que no existen publicaciones en nuestro país sobre el tema y muy pocos trabajos a nivel Latinoamericano.

El estudio se realizó en el servicio de Oftalmología del Hospital Nacional Dos de Mayo, ubicado en la Av. Grau s/n Lima-Perú. El servicio de Oftalmología cuenta con un staff de 6 médicos oftalmólogos a tiempo completo y tres médicos residentes de Oftalmología. Cuenta a su vez con tres consultorios, implementados cada uno con una lámpara de hendidura con tonómetro de aplanación y oftalmoscopio indirecto, en los que se atienden un promedio de 90 pacientes por día.

Por lo anterior nos permitimos plantear como objetivo del estudio determinar los factores de riesgo para retinitis por Citomegalovirus en pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana, Hospital Nacional Dos de Mayo Enero 2004– Diciembre 2006.

II. MÉTODOLÓGIA

Diseño de estudio:

Estudio caso control, tipo pareado, relación 1:2 (un caso por 2 controles).

Población y Muestra:

El estudio se llevó a cabo en el servicio de Oftalmología del Hospital Nacional Dos de Mayo. La población de estudio incluyó a todos los casos de pacientes VIH que fueron evaluados para ingresar al programa de terapia antiretroviral altamente activa entre enero 2004 y diciembre 2006.

Utilizando los hallazgos de Pertel et al⁽³⁶⁾, quienes encontraron que entre los pacientes VIH con un primer recuento de linfocitos CD4+ entre 0-50 células/mm³ la magnitud del riesgo de desarrollar retinitis por CMV era equivalente a un OR de 4.62 (p=0.002), y los hallazgos de un piloto que determinó que en nuestro hospital la prevalencia de retinitis por CMV es del 3% y que el 41.9% de los pacientes sin retinitis por CMV tenía un primer recuento de linfocitos CD4+ entre 0-50 células/mm³, procedimos a calcular la muestra considerando un nivel de confianza (1-alfa) del 95%, un poder de estudio (1-beta) del 80% y una relación Caso - Control de 1:2 (un caso por dos controles), obteniéndose por fórmula 12.3 casos (ver anexos). Como el “n” es relativamente pequeño y la factibilidad del estudio nos permite mejorar el poder del mismo, se

decidió incluir la totalidad de casos detectados durante el periodo de estudio, que asciende a un número de 34 casos; que finalmente incluyó de acuerdo a los criterios de selección y exclusión un total de 31 casos y 62 controles.

Criterios de selección:

Se incluyeron como casos a todos los pacientes VIH con retinitis por CMV en el Hospital Nacional Dos de Mayo (HN2M) durante el periodo de estudio. A cada caso se asignó dos controles, pareados por edad, género y año de diagnóstico.

Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico VIH con retinitis por CMV para el grupo caso.
- Pacientes con diagnóstico VIH sin retinitis por CMV para el grupo control, según criterio de pareamiento
- Pacientes de ambos géneros.
- Pacientes entre 18 -65 años.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con historias clínicas incompletas o con información dudosa.
- Pacientes con diagnóstico dudoso de retinitis x CMV.

Operacionalización de variables:

Operacionalización de las variables.

Variable	Definición Conceptual	Tipo de Variable	Escala de Medición	Criterio de Medición	Indicador de Calificación	Instrumento De Medición
Retinitis por CMV	Definido como el diagnóstico de retinitis por CMV realizado por un especialista en oftalmología por observación directa de la retina mediante un fondo de ojo. El mismo incluirá la tipología de la lesión si es bilateral o unilateral, su estado de actividad de retinitis por CMV, su localización (según lo definido por Holland et al: i) zona 1, área de la retina situada a 3000 µm de la fóvea o a 1500 µm del disco óptico, ii) zona 2, que se extiende desde la zona 1 hasta el ampulla de las venas del vórtice, y la iii) zona 3, que se extiende desde el borde anterior de la zona 2 hasta la ora serrata ⁽⁶⁶⁾) y la extensión de la retinitis por CMV (basado en el porcentaje del área retiniana implicada: ≤10%, 11%-25%, 26%-50%, o >50%)	Cualitativa	Nominal	Según fondo de ojo	- Sí (Tipo de lesión, actividad, localización, extensión) - No	Ficha de recolección
Edad	Años cumplidos a la fecha de recolección de datos	Cuantitativa	De intervalo	Número de años cumplidos	- Número de años	Ficha de recolección
Genero	Sexo del paciente	Cualitativa	Nominal	Según fenotipo del paciente	- Femenino - Masculino	Ficha de recolección
Tiempo de enfermedad	Definido como el tiempo de enfermedad registrado a partir del primer examen de Western Blot positivo para VIH.	Cuantitativa	De razón	Según dato de la historia clínica	- Número de meses	Ficha de recolección
Homosexualismo	Definido por el antecedente de relaciones sexuales con personas del mismo sexo	Cualitativa	Nominal	Según antecedente	- Sí - No	Ficha de recolección
Antecedente de infecciones oportunistas	Antecedente de haber padecido Sarcoma de Kaposi, neumonía por Pneumocystis carinii, tuberculosis, meningitis, infecciones por herpes simple, toxoplasmosis cerebral, candidiasis profunda, isosporidiosis o neumonía recurrente	Cualitativa	Nominal	Según antecedente	- Sí - No	Ficha de recolección

Operacionalización de las variables (Continuación...)

Variable	Definición Conceptual	Tipo de Variable	Escala de Medición	Criterio de Medición	Indicador de Calificación	Instrumento De Medición
Antecedente de Infección extraocular por CMV	Antecedente de haber sido diagnosticado de enfermedad por CMV de cualquier localización excepto ocular	Cualitativa	Nominal	Según antecedente	- Sí - No	Ficha de recolección
Antecedente de Infección por <i>Mycobacterium</i>	Antecedente de haber sido diagnosticado de infección por bacterias del género <i>Mycobacterium</i>	Cualitativa	Nominal	Según antecedente	- Sí - No	Ficha de recolección
Categoría de exposición al VIH	Definido como la causa probable de origen del al exposición al VIH clasificada como: no identificable, hombre que tubo sexo con otro hombre, usuario de drogas inyectables, múltiples contactos sexuales heterosexuales de riesgo, pareja sexual VIH, Otros	Cualitativa	Nominal	Según antecedente	- No identificable - Hombre que tubo sexo con otro hombre - Usuario de drogas inyectables - Múltiples contactos sexuales heterosexuales de riesgo - Pareja sexual VIH - Otros	Ficha de recolección
Agudeza visual	Agudeza visual determinada por la carta de Snellen como parte del examen oftalmológico	Cuantitativa	De razón	Según Snell	- Valor LogAV	Ficha de recolección
Hemoglobina	Nivel de hemoglobina del paciente	Cuantitativa	De razón	Según dato de laboratorio	- Valor en mg/dl	Ficha de recolección
Recuento de células T CD4	Nivel de células T CD4 obtenido por citometría al momento del examen oftalmológico.	Cuantitativa	De razón	Según dato de la historia clínica	- Número de células /ul	Ficha de recolección

Instrumentos:

Se utilizó una ficha de recolección de datos confeccionada “ad hoc” para el estudio; y se contó con todas las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de HIV con retinitis por CMV y en ausencia de esta enfermedad.

Técnicas y procedimientos de recolección de datos:

Posterior a los permisos respectivos por parte de la institución y del comité de ética en investigación, el archivo del HN2M facilitó las historias clínicas de los pacientes seleccionados para el estudio.

Se anotaron en una ficha de recolección de datos, información de filiación, antecedentes de riesgo, infecciones oportunistas, categoría de exposición al HIV, síntomas visuales y estado inmunológico.

Análisis estadístico:

El análisis incluyó determinación de proporciones de las pacientes HIV con retinitis por CMV y sus controles respectivos, en el análisis bivariado de los factores asociados se utilizó la razón de disparidad (OR – *odds ratio*) con sus respectivos intervalos de confianza con un nivel del 95%. Los datos fueron analizados usando Stata, versión 8.0, software estadístico (Stata Corp, College Station, TX).

Consideraciones Éticas:

- Las historias clínicas de pacientes diagnosticados de HIV con retinitis por CMV desde Enero del 2004 a Diciembre del 2006, fueron recolectadas previa solicitud de autorización al Departamento de Educación Médica Continua del hospital, y del Comité de Ética en investigación de la institución, garantizando la confidencialidad y uso de la información obtenida únicamente para fines de la investigación.

III. RESULTADOS

Tabla 1. Características de filiación de los pacientes con VIH con retinitis por CMV y controles. Estudio de factores asociados a retinitis por CMV en pacientes con HIV – HN2M.

		Caso		Control		Total		O.R	IC 95% (p<0.05)
		n	%	n	%	n	%		
Grupo etario	< 30 años	10	32.3	17	27.4	27	29.0	(*)	--
	30 - 40 años	9	29.0	22	35.5	31	33.3	(*)	--
	41- 50 años	9	29.0	10	16.1	19	20.4	(*)	--
	> 51 años	3	9.7	13	21.0	16	17.2	(*)	--
Genero	Femenino	5	16.1	14	22.6	19	20.4	(*)	--
	Masculino	26	83.9	48	77.4	74	79.6	(*)	--
Año de Diagnóstico	2004	15	48.4	31	50.0	46	49.5	(*)	--
	2005	5	16.1	10	16.1	15	16.1	(*)	--
	2006	11	35.5	21	33.9	32	34.4	(*)	--
Tiempo de enfermedad	< 12 meses	3	9.7	24	38.7	27	29.0	1.0	(referencia)
	12 - 24 meses	9	29.0	19	30.6	28	30.1	3.78	(0.89 – 15.9)
	> 24 meses	19	61.3	19	30.6	38	40.9	8.0	(2.05 – 31.1)

(*)Criterio de pareamiento

La tabla 1 muestra que el grupo etario menor de 30 años es la mayor proporción en el grupo caso (32.3%), y de 30 a 40 años para el grupo control (35.5%).

El genero masculino representa en ambos grupos la mayor proporción, siendo el 83.9% en los pacientes con VIH y retinitis por CMV y el 79.6% en el grupo control.

Según el año de diagnóstico el 2004 representó el mayor número de casos de pacientes HIV con retinitis por CMV (48.4%).

La probabilidad se incrementa para retinitis por CMV en aquellos que tienen un tiempo de enfermedad entre 12 a 24 meses en 3.78 veces más comparados con aquellos que tienen menor a 12 meses; y es 8.0 veces más en aquellos que tienen más de 24 meses.

Tabla 2. Antecedentes de riesgo de los pacientes con VIH con retinitis por CMV y controles. Estudio de factores asociados a retinitis por CMV en pacientes con HIV – HN2M

	Caso		Control		O.R	IC 95% (p<0.05)
	n	%	n	%		
Homosexualismo	11	35.5	18	29.0	1.34	(0.53 – 3.36)
Infecciones oportunistas	29	93.5	56	90.3	1.55	(0.29 – 8.18)
Infección extraocular por CMV	2	6.5	0	0.0	--	---
Retinitis por CMV previa en el otro ojo	11	35.5	3	4.8	10.8	(2.73 – 42.7)

Respecto a los antecedentes de riesgo, el homosexualismo esta asociado en 1.34 veces más probabilidad de desarrollar retinitis por CMV respecto a aquellos pacientes que no son homosexuales.

Las infecciones oportunistas incrementan la probabilidad en 1.55 veces de desarrollar retinitis por CMV.

Las infecciones extraoculares por CMV solo se presentaron el grupo caso dos episodios (6.5%), sin ningún antecedente en el grupo control.

El antecedente previo de CMV es un factor asociado para retinitis por CMV en 10.8 veces más de incremento de la probabilidad comparado con aquellos que nunca tuvieron este episodio.

Tabla 3. Infecciones oportunistas en los pacientes con VIH con retinitis por CMV y controles. Estudio de factores asociados a retinitis por CMV en pacientes con HIV – HN2M

	Caso		Control		Total	
	n	%	n	%	n	%
<i>Candidiasis</i>	14	45.2	32	51.6	46	49.5
<i>Tuberculosis</i>	21	67.7	25	40.3	46	49.5
<i>Toxoplasmosis</i>	2	6.5	3	4.8	5	5.4
<i>Herpes simple tipo2</i>	5	16.1	5	8.1	10	10.8
<i>Herpes simple tipo 1</i>	2	6.5	10	16.1	12	12.9
<i>Herpes zoster virus</i>	2	6.5	1	1.6	3	3.2
<i>Criptococosis</i>	5	16.1	2	3.2	7	7.5
<i>Pneumcystis karinii</i>	3	9.7	5	8.1	8	8.6
<i>Treponema pallidum</i>	0	0.0	1	1.6	1	1.1
<i>Cytomegalovirus</i>	6	19.4	0	0.0	6	6.5
<i>Nenumonia (neumococo)</i>	0	0.0	1	1.6	1	1.1

La tabla 3 muestra las infecciones oportunistas en ambos grupos de estudio, siendo la candidiasis y la tuberculosis las que presentan una mayor proporción (49.5%). Seguido del herpes simple tipo 1. En el grupo de casos además se presenta el citomegalovirus (19.4%) y criptococosis (16.1%). En el grupo control el herpes simple tipo 1 fue 16.1%.

Tabla 4. Categoría de exposición en los pacientes con VIH con retinitis por CMV y controles. Estudio de factores asociados a retinitis por CMV en pacientes con HIV – HN2M

	Caso		Control		O.R	IC 95% (p<0.05)
	n	%	n	%		
Contacto sexual hombre-hombre	10	32.3	18	29.0	1.16	(0.45 – 2.95)
Usuario drogas inyectables	0	0.0	8	12.9	--	---
Contacto heterosexual múltiple	25	80.6	50	80.6	1.0	(0.33 – 2.97)
Pareja sexual VIH	10	32.3	27	43.5	0.61	(0.24 – 1.52)

El contacto sexual hombre – hombre, esta asociado a retinitis por citomegalovirus (OR 1.16; IC 95% 0.45- 2.95), no se asocia el contacto heterosexual múltiple para esta infección (OR 1.0; IC 95% 0.33 – 2.97). Hay disminución de la probabilidad en 0.61 veces menos en el grupo que tuvo pareja sexual VIH. En el grupo de casos no se presentaron eventos del uso de drogas inyectables.

Tabla 5. Características de los pacientes con VIH con retinitis por CMV y controles durante el diagnóstico. Estudio de factores asociados a retinitis por CMV en pacientes con HIV – HN2M

		Caso		Control		O.R	IC 95% (p<0.05)
		n	%	n	%		
Síntomas: Flotantes y/o flash		6	19.4	3	4.8	4.7	(1.0 -20.3)
Signos: Microinfartos retinales		3	9.7	7	11.3	0.84	(0.20 – 3.50)
Agudeza visual	20/20 o menos	4	12.9	62	100.0	1.00	(referencia)
	20/50 o peor	9	29.0	0	0.0	--	--
	20/200 o peor	18	58.1	0	0.0	--	--
Hemoglobina (gr/dL)	>11	12	38.7	46	74.2	1.0	(referencia)
	11 - 9	12	38.7	13	21.0	3.53	(1.28 – 9.79)
	9 - 7	4	12.9	3	4.8	5.41	(1.0 -25.9)
	< 7	3	9.7	0	0.0	--	---
Recuento de Linfocito T CD4	0 - 49 cél/ul	18	58.1	10	16.1	21.6	(4.20 -110.9)
	50 - 99 cél/ul	6	19.4	8	12.9	9.0	(1.5 – 53.8)
	100 - 199 cél/ul	4	12.9	20	32.3	4.20	(0.39- 14.4)
	>200 cél/ul	2	6.5	24	38.7	1.0	(referencia)
Terapia TARGA		10	32.3	20	32.3	0.97	(0.38 – 2.45)

Los síntomas de los pacientes referidos como imágenes flotantes y/o flash esta asociado a retinitis por CMV en 4.7 veces más en aquellos que no presentaron estos síntomas.

Sin embargo el signo de microinfartos esta asociado a una disminución de la probabilidad (O.R 0.84; IC 95% 0.20 – 3.50). La agudeza visual esta afectada solo en el grupo caso; siendo la agudeza visual entre 20/50 el 29% del grupo caso y 20/200 58.1%. El valor de la hemoglobina cuanto menor es se asocia con retinitis por CMV,, así el grupo de 11 – 9 gr/dL incrementa la probabilidad en 3.53 veces y entre 9 – 7 gr/dL en 5.41 veces más. El recuento de linfocitos T CD4+ se asocia a retinitis por CMV, de manera que recuentos menores a 200 cél/ul incrementa esta probabilidad significativamente. La terapia representa se asocia a una disminución de la probabilidad de retinitis por CMV (OR 0.97; IC 95% 0.38 – 2.45).

IV. DISCUSION

El propósito de este estudio fue determinar los factores asociados a retinitis por CMV en pacientes con diagnóstico de VIH, con la intención que los resultados pueden ser usados en la observación, vigilancia, y la profilaxis de pacientes en riesgo.

Se realizó un estudio caso – control, que nos permitió estudiar varios factores asociados simultáneamente, identificamos los factores de riesgo potenciales según diversos estudios previos en el campo de la retinitis por CMV (^{32 - 41}), las investigaciones son variadas a nivel internacional sin embargo creemos que el estudio emprendido constituye el primero en el país en este tipo de pacientes.

El estudio incluyó a 31 pacientes con VIH y retinitis por CMV como grupo caso; con este tamaño de muestra, se creería que el estudio tendría una potencia estadística relativamente baja, sin embargo para incrementarla se realizó una relación entre los controles de 1:2 (un caso por dos controles); por otro en el análisis bivariado los intervalos de confianza fueron lo suficiente estrechos. Las desventajas más importantes en el diseño caso control son el sesgo de selección de los controles y la clasificación errónea de los sujetos de estudio; sin embargo debemos señalar que elegimos el estudio tipo caso – control por dos razones principales. Primero, nos permitió revisar variables de exposición potenciales múltiples, que era uno de los objetivos del estudio. Segundo, la posibilidad de realizarlo en un menor tiempo y a un costo económico razonable, además por ser la primera vez que se realiza esta investigación en el país.

Se utilizaron técnicas de pareamiento considerándose a la edad, sexo y año de diagnóstico para la selección de los controles adhiriéndose estrictamente al estudio, esto fue posible ya que solo se contaba con 31 casos reportados que se ciñeron a los criterios de inclusión; este número total representó 3 años (2004 – 2006), relacionándose con el advenimiento de la terapia TARGA en el Perú y que se aplica desde el 2004 en el hospital donde se realizó el estudio. Hubiese sido importante considerar en el estudio la gravedad de la enfermedad en función de la carga viral encontrada en los pacientes; y ser una variable de pareamiento adicional según recomendaciones en otros estudios realizados (^{33 – 35}); sin embargo ello no fue posible ya que menos de la mitad de los sujetos estudiados no se consignó este dato; las razones son múltiples, pero una de las más importantes es el costo adicional que demanda estos exámenes, y por otro lado la población que acude a los centros hospitalarios como el Dos de Mayo carece en su mayoría de medios económicos y de seguros de salud.

Respecto al grupo etario, los casos menores de 30 años presentaron la mayor proporción (32.3%), el género masculino fue más prevalente 83.9% esto es similar según lo que se sabe sobre VIH, es más frecuente en personas jóvenes y la enfermedad se hace evidente hacia la tercera década de la vida, siendo el género masculino el más expuesto al contagio, según diversos estudios al respecto (^{1, 2}), esto coincide en pacientes con retinitis por CMV (^{7-9; 33 – 35}). Acotar adicionalmente que nuestro estudio tiene un alta proporción diferencial respecto al género, contrariamente a nivel internacional la brecha varón – mujer se ha aminorado para esta enfermedad. Por otro lado las terapias antiretrovirales tienen mas de una década a nivel internacional y los grupos etarios esté

alrededor de la 4ta y 5ta década de la vida para retinitis porque como se verá esta complicación esta en función de la progresión de severidad del VIH y del acceso a terapia antiretroviral (7-15).

Según el tiempo de de enfermedad la probabilidad se incrementa en aquellos que tienen entre 12 a 24 meses en 3.78 veces más para retinitis por CMV y es 8.0 veces más en aquellos que tienen más de 24 meses; estos hallazgos habían sido reportados y sostenidos por diversos estudios (46), sin embargo en estos la proporción del tiempo de enfermedad no llega a ser mayor a 24 meses. En los países que reportan estudios los sistemas de prevención están a disposición; en nuestro país es notorio las pobres políticas de salud para pacientes con VIH y la información escasa al respecto de las infecciones, más aun las de tipo oftalmológicas, según se ha reportado en estudios epidemiológicos (26,47).

En nuestro estudio las infecciones oportunistas incrementan la probabilidad en 1.55 veces más de retinitis (IC 95%; 0.29 – 8.18), y representa proporcionalmente el 93.5% de los casos; similarmente Hodge W et al; habían demostrado en su estudio estos hallazgos (34). Por otro lado el antecedente previo de CMV es un factor asociado a retinitis por CMV (OR 10.8; IC 95% 2.73 – 42.7), comparado con aquellos que nunca tuvieron este episodio. Cuando estudiamos las infecciones específicas, observamos que las infecciones *Mycobacterium tuberculosis* y Candidiasis tienen una alta proporción en el grupo de casos (49.5%), sin embargo en varios estudios internacionales se cita al *Mycobacterium avium*. En el país el *M. tuberculosis* es conocido la alta prevalencia en

pacientes inmunosuprimidos, sin embargo no se han realizado estudios que identifiquen a otras especies de mycobacterias como importantes ⁽⁴⁷⁾. En los estudios internacionales plantean la hipótesis que la relación CMV y *Mycobacterium avium* comparten el mismo mecanismo patogénico, pero no se ha descubierto este proceso ⁽¹⁾; es posible que este mecanismo también pueda incluir a la especie *M. tuberculosis* por ser del mismo género.

Varios estudios han sostenido que la orientación sexual como factor asociado a VIH ⁽²⁸⁾, en nuestro estudio la homosexualidad fue un factor asociado a retinitis por CMV (OR 1.34; IC 95% 0.53 – 3.36); de forma similar el contacto sexual hombre – hombre (OR 1.16; IC 95% 0.45- 2.95). Algunos autores explican que existen grupos virales homogéneos estrechos probablemente en los subgrupos de la población ⁽¹⁾. Los datos que se encontraron en el estudio de Hodge W et al ⁽³⁴⁾; a partir de 1990 indicaban relación estrecha entre CMV y el VIH en la población homosexual; además el CMV era más virulento para retinitis que en otras poblaciones. Contrariamente no se asocia el contacto heterosexual múltiple para esta infección (OR 1.0; IC 95% 0.33 – 2.97). Hay disminución de la probabilidad en 0.61 veces menos en el grupo que tuvo pareja sexual VIH. Similar a otros estudios el uso de drogas inyectables no se considera como un factor asociado ^(34–35).

En los pacientes infectados por el VIH con profunda inmunodepresión, el CMV presenta una especial tendencia a causar enfermedad retiniana ⁽¹⁾, la enfermedad de la retina es la manifestación clínica más frecuente en los pacientes infectados por el VIH,

complicación mucho más rara en otros pacientes inmunodeprimidos como los receptores de un trasplante de médula ósea o de un órgano sólido. El síntoma que los pacientes referían tales como imágenes flotantes y/o flash se asociaron a retinitis por CMV en 4.7 veces más en aquellos que no presentaron estos síntomas (IC 95%; 1.0 – 20.3). Se ha demostrado que estas imágenes flotantes intermitentes son eventos comunes, no específicos en diversos trastornos retinales ⁽¹⁾. No podría determinar si este síntoma es el resultado de la infección retinal por CMV franca, en la cadena de la patogénesis de retinitis por CMV ^(1,4,6). Algunos estudios han planteado que la invasión del CMV se establece a través de las paredes de los vasos retinales e incluso más tempranamente, con el daño de pared de estos vasos. Los estudios en ciencia básicas han mostrado regulación favorable del HIV y correlación con otros virus o bacterias; sin embargo, la relación exacta para el caso de CMV es complicada ⁽²⁵⁾.

Entre los factores de riesgo clínicos estudiado, el signo observado de microinfartos en los pacientes con retinitis por CMV no fue significativo como factor (O.R 0.84; IC 95% 0.20 – 3.50). Los sitios de algodón son áreas de microinfartos y son, por definición, áreas donde la microcirculación retinal está deteriorado, por tanto, esto podía ser una vía donde CMV puede adquirir el acceso para la retina ⁽¹⁾.

Según estudios en la Universidad Johns Hopkins ⁽¹⁶⁾, de 379 pacientes con sida y retinitis por citomegalovirus (CMV), se halló un riesgo sustancial de pérdida de la visión, pero en los pacientes con una recuperación inmune inducida por la terapia antirretroviral de elevada actividad (HAART) este riesgo queda reducido a la mitad. En

este estudio de 494 ojos con retinitis por CMV las frecuencias basales de pérdida de agudeza visual de 20/50 o peor y de 20/200 o peor fueron de 29% y 15%, respectivamente; en nuestro estudio la agudeza visual afectada en el grupo caso fue entre 20/50 o peor el 29% del grupo caso y 20/200 o peor 58.1%, pero no se incluyó el efecto de la terapia antiretroviral. Thorne JH, tras un seguimiento medio de 3,1 años, la incidencia de pérdida de agudeza visual en estos rangos fue de 0,10 y de 0,06 por ojo y año, respectivamente. La recuperación inmune se asoció con una reducción del 42% de la pérdida de visión de 20/50 o peor y del 61% de 20/200 o peor; la incidencia de pérdida de la agudeza visual no asociada a retinitis por CMV entre los pacientes VIH se desconoce, algunos intentos por estimarla la prevalencia de retinitis por CMV entre los pacientes que inicialmente eran negativas a esta es del 40% en un periodo de seguimiento de 6 meses (16).

Holsbrook et al reportaron que en los ojos con retinitis por CMV los factores de riesgo de progresión de la enfermedad mientras se recibía tratamiento específico (Foscarnet o Ganciclovir) eran los márgenes activos de la retinitis y la localización posterior de la lesión, mientras que los factores de riesgo para el ojo no afectado se infecte también eran niveles bajos de linfocitos T CD8+ y urocultivos o hemocultivo positivo para CMV.(48)

El recuento de linfocitos T CD4+ se asocia a retinitis por CMV de manera que a menor recuento mayor probabilidad de retinitis por CMV en nuestro estudio, así recuentos entre 50 – 99 cél/ul presentan OR 9.0 (IC 95% 1.5 – 53.8), y menores a 49 cél/ul OR

21.6 (IC 95% 4.2 – 110.9); similarmente Pertel et al, en un estudio retrospectivo sobre la base de 135 casos lograron identificar que aquellos pacientes con un recuento de leucocitos T CD4+ ≤ 50 células/mm³ tenían un riesgo significativamente mayor (OR, 4.62, $p=0.002$) de padecer de retinitis por CMV (³⁶). Años más tarde Casado et al lograron determinar que aquellos pacientes con PCR para CMV+ tenían también un riesgo mucho mayor (*relative hazard*, 4.41; IC 95%:2.12-8.93; $p<0.00001$) de padecer de retinitis por CMV (³⁷). Jabs DA, señala que el factor predictor más importante de retinitis por CMV es un nivel de linfocitos T CD4+ <50 células/mm³ (RR 20,0; $p<0.0001$), así mismo otros factores de riesgo lo constituyen la carga viral de CMV positiva, un tiempo de enfermedad prolongado previo al diagnóstico y un índice de Karnofsky bajo(¹⁵)

La terapia antiretroviral de gran actividad (TARGA) se asocia a una disminución de la probabilidad de retinitis por CMV (OR 0.97; IC 95% 0.38 – 2.45). Con el advenimiento del TARGA, en 1996 a nivel internacional, la proporción de retinitis por CMV empezó a disminuir, los tratamientos contra la retinitis por CMV fueron poco a poco dejándose de lado(⁴⁹), principalmente por que debido a la reconstitución del sistema autoinmune - por efectos de la terapia -, los pacientes volvían a estar en la capacidad de autolimitar la retinitis por CMV (⁵⁰) A pesar de ello, nuevos casos de retinitis por CMV continuaban apareciendo. Factores como diagnósticos tardíos de infecciones por VIH o del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), pobre adherencia al tratamiento o la fármaco resistencia a los componentes del tratamiento TARGA comenzaron entonces a cobrar más y más importancia(³⁸).

Sin embargo esta disminución global de la incidencia de retinitis por CMV es en su gran mayoría, en países con una amplia cobertura de salud, que al parecer no es el caso del Perú. Nuestro país según la clasificación de la Organización Panamericana de la Salud califica como un país de tipo 3, es decir un país que tiene un nivel bajo de cobertura de salud (menos 50 por ciento), con un bajo nivel de calidad y con una percepción más uniformemente negativa del sistema de la salud por parte de la población ⁽⁵¹⁾

En el Perú no fue sino hasta mayo del año 2004, que el Ministerio de Salud implementó en 16 hospitales nacionales el Programa de Terapia Antirretroviral de gran actividad (TARGA) para pacientes VIH gracias al financiamiento del Fondo Global de las Naciones Unidas. Actualmente existen 5067 pacientes a nivel nacional que reciben terapia antirretroviral, de los cuales el HN2M da tratamiento a 802 pacientes, siendo el segundo hospital a nivel nacional más importante en la atención de pacientes VIH con tratamiento antiretroviral ⁽⁴⁷⁾.

Es por eso que consideramos importante la información aportada por nuestro estudio que nos permite plantear los principales factores asociados a retinitis por CMV en una población de nuestro medio, como es la población de pacientes con VIH del Hospital Nacional Dos de Mayo. Esto permitirá implementar políticas de prevención y proporcionar a su vez elementos de información local para futuros trabajos de investigación, ya que no existen publicaciones en nuestro país sobre el tema y muy pocos trabajos a nivel Latinoamericano.

V. CONCLUSIONES

- Los pacientes del Hospital Nacional Dos de Mayo que tienen un tiempo mayor de 24 meses de infección por VIH, poseen mayor probabilidad de desarrollar retinitis por CMV.
- Los antecedentes de infecciones oportunistas y CMV previo en el otro ojo, se asocian a mayor probabilidad de desarrollar retinitis por CMV en estos pacientes.
- La homosexualidad en los pacientes con infección por VIH del Hospital Nacional Dos de Mayo, aumenta la probabilidad de desarrollar retinitis por CMV.
- Los síntomas visuales de flotantes intermitentes en pacientes con infección por VIH del Hospital Nacional Dos de Mayo, es un factor asociado a mayor probabilidad de retinitis por CMV.
- Los pacientes del Hospital Nacional Dos de Mayo con infección por VIH, que tienen recuentos de linfocitos T CD4+ <200 ce/ul poseen mayor probabilidad de desarrollar retinitis por CMV.

VI. RECOMENDACIONES

- Los pacientes con infección por VIH que tienen un tiempo de enfermedad mayor a 24 meses; antecedentes de infecciones oportunistas y CMV en el otro ojo; homosexuales y aquellos con recuentos de linfocitos T CD4+ <200 ce/ul deben ser considerados como un grupo de riesgo para desarrollar retinitis por CMV, por lo cual se les debe realizar un seguimiento con exámenes oftalmológicos completos cada 6 meses.
- A los pacientes con infección por VIH que presenten síntomas visuales de flotantes intermitentes deben realizárseles todos los exámenes diagnósticos para descartar retinitis por CMV y realizarles un seguimiento con exámenes oftalmológicos completos cada 6 meses.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jabs DA. Ocular manifestations of HIV infection. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1995;93:623-83.
2. Jabs DA, Holbrook JT, Van Natta ML, et al. Risk factors for mortality in patients with AIDS in the era of highly active antiretroviral therapy. *Ophthalmology* 2005;112(5):771-9.
3. Hoover DR, Peng Y, Saah A, et al. Occurrence of cytomegalovirus retinitis after human immunodeficiency virus immunosuppression. *Arch Ophthalmol* 1996;114(7):821-7.
4. Foscarnet-Ganciclovir Cytomegalovirus Retinitis Trial. 4. Visual outcomes. Studies of Ocular Complications of AIDS Research Group in collaboration with the AIDS Clinical Trials Group. *Ophthalmology* 1994;101(7):1250-61.
5. Baril L, Jouan M, Agher R, et al. Impact of highly active antiretroviral therapy on onset of Mycobacterium avium complex infection and cytomegalovirus disease in patients with AIDS. *Aids* 2000;14(16):2593-6.
6. Yust I, Fox Z, Burke M, et al. Retinal and extraocular cytomegalovirus end-organ disease in HIV-infected patients in Europe: a EuroSIDA study, 1994-2001. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004;23(7):550-9.
7. Kempen JH, Jabs DA, Wilson LA, Dunn JP, West SK, Tonascia J. Mortality risk for patients with cytomegalovirus retinitis and acquired immune deficiency syndrome. *Clin Infect Dis* 2003;37(10):1365-73.

8. Pauriah M, Ong EL. Retrospective study of CMV retinitis in patients with AIDS. *Clin Microbiol Infect* 2000;6(1):14-8.
9. Walsh JC, Jones CD, Barnes EA, Gazzard BG, Mitchell SM. Increasing survival in AIDS patients with cytomegalovirus retinitis treated with combination antiretroviral therapy including HIV protease inhibitors. *Aids* 1998;12(6):613-8.
10. Goldberg DE, Wang H, Azen SP, Freeman WR. Long term visual outcome of patients with cytomegalovirus retinitis treated with highly active antiretroviral therapy. *Br J Ophthalmol* 2003;87(7):853-5.
11. Karavellas MP, Lowder CY, Macdonald C, Avila CP, Jr., Freeman WR. Immune recovery vitritis associated with inactive cytomegalovirus retinitis: a new syndrome. *Arch Ophthalmol* 1998;116(2):169-75.
12. 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.
13. Komanduri KV, Viswanathan MN, Wieder ED, et al. Restoration of cytomegalovirus-specific CD4+ T-lymphocyte responses after ganciclovir and highly active antiretroviral therapy in individuals infected with HIV-1. *Nat Med* 1998;4(8):953-6.
14. Jabs DA, Van Natta ML, Kempen JH, et al. Characteristics of patients with cytomegalovirus retinitis in the era of highly active antiretroviral therapy. *Am J Ophthalmol* 2002;133(1):48-61.

15. Jabs DA, Van Natta ML, Thorne JE, et al. Course of cytomegalovirus retinitis in the era of highly active antiretroviral therapy: 1. Retinitis progression. *Ophthalmology* 2004;111(12):2224-31.
16. Thorne JE, Jabs DA, Kempen JH, Holbrook JT, Nichols C, Meinert CL. Incidence of and risk factors for visual acuity loss among patients with AIDS and cytomegalovirus retinitis in the era of highly active antiretroviral therapy. *Ophthalmology* 2006;113(8):1432-40.
17. Arevalo JF, Mendoza AJ, Ferretti Y. Immune recovery uveitis in AIDS patients with cytomegalovirus retinitis treated with highly active antiretroviral therapy in Venezuela. *Retina* 2003;23(4):495-502.
18. El-Bradey MH, Cheng L, Song MK, Torriani FJ, Freeman WR. Long-term results of treatment of macular complications in eyes with immune recovery uveitis using a graded treatment approach. *Retina* 2004;24(3):376-82.
19. Kempen JH, Min YI, Freeman WR, et al. Risk of immune recovery uveitis in patients with AIDS and cytomegalovirus retinitis. *Ophthalmology* 2006;113(4):684-94.
20. Song MK, Azen SP, Buley A, et al. Effect of anti-cytomegalovirus therapy on the incidence of immune recovery uveitis in AIDS patients with healed cytomegalovirus retinitis. *Am J Ophthalmol* 2003;136(4):696-702.
21. Karavellas MP, Plummer DJ, Macdonald JC, et al. Incidence of immune recovery vitritis in cytomegalovirus retinitis patients following institution of successful highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 1999;179(3):697-700.

22. Nguyen QD, Kempen JH, Bolton SG, Dunn JP, Jabs DA. Immune recovery uveitis in patients with AIDS and cytomegalovirus retinitis after highly active antiretroviral therapy. *Am J Ophthalmol* 2000;129(5):634-9.
23. 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.
24. Jacobson MA, Brecht BM. Association of cytomegalovirus (CMV)-specific CD4+ T lymphocyte reactivity and protective immunity against acquired immunodeficiency syndrome-related CMV retinitis. *J Infect Dis* 2002;186(11):1701-2; author reply 1702-3.
25. Drew WL, Chou S, Miner RC, et al. Cytomegalovirus glycoprotein B groups in human immunodeficiency virus-infected patients with incident retinitis. *J Infect Dis* 2002;186(1):114-7.
26. Asato C, Chang J, Delgado V. Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida: Estudio anatomopatológico en autopsias realizadas en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen. *Rev Médica IPSS* 1997;4(6):9-15.
27. Leach CT, Detels R, Hennessey K, et al. A longitudinal study of cytomegalovirus infection in human immunodeficiency virus type 1-seropositive homosexual men: molecular epidemiology and association with disease progression. *J Infect Dis* 1994;170(2):293-8.

28. Levy E, Margalith M, Sarov B, et al. Cytomegalovirus IgG and IgA serum antibodies in a study of HIV infection and HIV related diseases in homosexual men. *J Med Virol* 1991;35(3):174-9.
29. Jacobson MA, Maecker HT, Orr PL, et al. Results of a cytomegalovirus (CMV)-specific CD8+/interferon- gamma+ cytokine flow cytometry assay correlate with clinical evidence of protective immunity in patients with AIDS with CMV retinitis. *J Infect Dis* 2004;189(8):1362-73.
30. Deayton JR, Wilson P, Sabin CA, et al. Changes in the natural history of cytomegalovirus retinitis following the introduction of highly active antiretroviral therapy. *Aids* 2000;14(9):1163-70.
31. Cheung TW, Teich SA. Cytomegalovirus infection in patients with HIV infection. *Mt Sinai J Med* 1999;66(2):113-24.
32. Gallant JE, Moore RD, Richman DD, Keruly J, Chaisson RE. Incidence and natural history of cytomegalovirus disease in patients with advanced human immunodeficiency virus disease treated with zidovudine. The Zidovudine Epidemiology Study Group. *J Infect Dis* 1992;166(6):1223-7.
33. Hodge WG, Boivin JF, Shapiro SH, et al. Laboratory-based risk factors for cytomegalovirus retinitis. *Can J Ophthalmol* 2004;39(7):733-45.
34. Hodge WG, Boivin JF, Shapiro SH, et al. Clinical risk factors for cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. *Ophthalmology* 2004;111(7):1326-33.
35. Hodge WG, Boivin JF, Shapiro SH, Shah KC, Dionne MA. Iatrogenic risk factors for cytomegalovirus retinitis. *Can J Ophthalmol* 2005;40(6):701-10.

36. Pertel P, Hirschtick R, Phair J, Chmiel J, Poggensee L, Murphy R. Risk of developing cytomegalovirus retinitis in persons infected with the human immunodeficiency virus. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1992;5(11):1069-74.
37. Casado JL, Arrizabalaga J, Montes M, et al. Incidence and risk factors for developing cytomegalovirus retinitis in HIV-infected patients receiving protease inhibitor therapy. Spanish CMV-AIDS Study Group. *Aids* 1999;13(12):1497-502.
38. Dunn JP. Cytomegalovirus retinitis in 2003. *Hopkins HIV Rep* 2003;15(3):8-11.
39. Rhegmatogenous retinal detachment in patients with cytomegalovirus retinitis: the Foscarnet-Ganciclovir Cytomegalovirus Retinitis Trial. The Studies of Ocular Complications of AIDS (SOCA) Research Group in Collaboration with the AIDS Clinical Trials Group (ACTG). *Am J Ophthalmol* 1997;124(1):61-70.
40. Freeman WR, Friedberg DN, Berry C, et al. Risk factors for development of rhegmatogenous retinal detachment in patients with cytomegalovirus retinitis. *Am J Ophthalmol* 1993;116(6):713-20.
41. Jabs DA, Enger C, Haller J, de Bustros S. Retinal detachments in patients with cytomegalovirus retinitis. *Arch Ophthalmol* 1991;109(6):794-9.
42. Jacobson MA. Current management of cytomegalovirus retinitis in AIDS update on ganciclovir and foscarnet for CMV infections. *Adv Exp Med Biol* 1996;394:85-92.
43. Weisenthal RW, Sinclair SH, Frank I, Rubin DH. Long-term outpatient treatment of CMV retinitis with ganciclovir in AIDS patients. *Br J Ophthalmol* 1989;73(12):996-1001.

44. Duker JS, Robinson M, Anand R, Ashton P. Initial experience with an eight-month sustained-release intravitreal ganciclovir implant for the treatment of CMV retinitis associated with AIDS. *Ophthalmic Surg Lasers* 1995;26(5):442-8.
45. Polk TD, Russell SR, Gehrs KM, Folk JC. Sustained-release ganciclovir implants represent an effective treatment option for many patients with cytomegalovirus (CMV) retinitis. *Retina* 1997;17(5):463-4.
46. Mahadevia PJ, Gebo KA, Pettit K, Dunn JP, Covington MT. The epidemiology, treatment patterns, and costs of cytomegalovirus retinitis in the post-haart era among a national managed-care population. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;36(4):972-7.
47. MINSA-DGE. Ministerio de Salud-Dirección General de Epidemiología: Análisis de la Situación Epidemiológica del VIH/SIDA en el Peru (Fecha de acceso: 06/03/07) En: http://www.oge.sld.pe/pub_asis.php, 2006.
48. Holbrook JT, Davis MD, Hubbard LD, et al. Risk factors for advancement of cytomegalovirus retinitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome. Studies of Ocular Complications of AIDS Research Group. *Arch Ophthalmol* 2000;118(9):1196-204.
49. Cunningham WE, Markson LE, Andersen RM, et al. Prevalence and predictors of highly active antiretroviral therapy use in patients with HIV infection in the united states. HCSUS Consortium. HIV Cost and Services Utilization. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;25(2):115-23.
50. Crum NF, Blade KA. Cytomegalovirus retinitis after immune reconstitution. *AIDS Read* 2005;15(4):186-8.

51. Giusti A. Red Métrica de Salud (RMS)/Organización Mundial de la Salud (OMS). Taller Internacional: "Programa de Fortalecimiento de las Estadísticas Vitales y de Salud de los países de las Américas (PFEVS)". Disponible en: http://www.infocom-ca.org.pa/tallerhmn/14Junio/Panam_Giusti_3.pdf

VIII. ANEXOS

Definición de términos:

- Retinitis por CMV.- Definido como el diagnóstico de retinitis por CMV realizado por un especialista en oftalmología por observación directa de la retina mediante un fondo de ojo. El mismo incluirá la tipología de la lesión si es bilateral o unilateral, su estado de actividad de retinitis por CMV, su localización (según lo definido por Holland et al: i) zona 1, área de la retina situada a 3000 μm de la fovea o a 1500 μm del disco óptico, ii) zona 2, que se extiende desde la zona 1 hasta el ámpula de las venas del vórtice, y la iii) zona 3, que se extiende desde el borde anterior de la zona 2 hasta la ora serrata⁶⁶) y la extensión de la retinitis por CMV (basado en el porcentaje del área retiniana implicada: $\leq 10\%$, 11%-25%, 26%-50%, o $>50\%$).
- Edad.- Años cumplidos a la fecha de recolección de datos.
- Genero.- Sexo del paciente.
- Tiempo de enfermedad.- Definido como el tiempo de enfermedad registrado a partir del primer examen Wester Blott positivo para VIH.
- Homosexualismo.- Definido por el antecedente de relaciones sexuales con personas del mismo sexo.
- Antecedente de infecciones oportunistas.- Antecedente de haber padecido Sarcoma de Kaposi, neumonía por *Pneumocystis carinii*, tuberculosis,

meningitis, infecciones por herpes simple, toxoplasmosis cerebral, candidiasis profunda, isosporidiosis o neumonía recurrente.

- Antecedente de Infección extraocular por CMV.- Antecedente de haber sido diagnosticado de enfermedad por CMV de cualquier localización excepto ocular.
- Antecedente de Infección por Mycobacterium.- Antecedente de haber sido diagnosticado de infección por bacterias del género Mycobacterium.
- Antecedente de uso de esteroides.- Antecedente de uso de esteroides.
- Categoría de exposición al VIH.- Definido como la causa probable de origen del al exposición al VIH clasificada como: no identificable, hombre que tubo sexo con otro hombre, usuario de drogas inyectables, múltiples contactos sexuales heterosexuales de riesgo, pareja sexual VIH, Otros.
- Agudeza visual.- Agudeza visual determinada por la carta de Snellen como parte del examen oftalmológico clasificado según escala (log AV).
- Hemoglobina.- Nivel de hemoglobina del paciente.
- Recuento de células T CD4+.- Nivel de células T CD4+ por citometría registrado para el paciente en su primera evaluación oftalmológica realizada en el HN2M .

Ficha de recolección de datos:

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Proyecto: "Factores asociados a retinitis por *Citomegalovirus* en pacientes infectados con el VIH, Hospital Nacional Dos de Mayo Enero 2004- Diciembre 2006.

I. IDENTIFICACIÓN **Ficha N°:** ____ () Caso () Control 1 () Control 2

Edad : ____ años

Genero : () Masculino () Femenino

II. FACTORES DE RIESGO

➤ Tiempo de enfermedad : ____ meses

➤ Homosexualismo : () Sí () No

➤ Antec. de Infecciones oportunistas : () Sí () No

➤ Antec. de Infección extraocular por CMV : () Sí () No

➤ Antec. de Infección por *Mycobacterium* : () Sí () No

➤ Categoría de exposición al VIH : () Hombre que tubo sexo con otro hombre
 () Usuario de drogas inyectables
 () Múltiples contactos sexuales heterosexuales de riesgo
 () Pareja sexual VIH
 () Otros () No identificable

➤ Agudeza visual : ____ / ____

➤ Hemoglobina : ____ mg./dl.

➤ Recuento de linf. T CD4+ : () 0 – 49 células/ul,
 () 50 – 99 células /ul
 () 100 – 199 células /ul
 () ≥200 células /ul

➤ Carga Viral : ----- copias/ul,

Fórmula para determinar el número de casos:

$$p_1 = \frac{wp_2}{(1-p_2)+wp_2} = \frac{4,62 \times 0,42}{(1-0,42)+4,62 \times 0,42} = \frac{1,94}{0,58+1,94} = 0,77$$

$$n = \frac{\left[z_{1-\alpha/2} \sqrt{(c+1)p(1-p)} + z_{1-\beta} \sqrt{cp_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)} \right]^2}{c(p_2 - p_1)^2}$$

$$n = \frac{\left[1,96\sqrt{3 \times 0,03 \times (1-0,03)} + 0,84\sqrt{2 \times 0,77 \times (1-0,77) + 0,42 \times (1-0,42)} \right]^2}{(0,77 - 0,42)^2} \approx$$

$$n \approx 12,3$$