

**UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS**

**ESCUELA DE POSGRADO**

**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**

**UNIDAD DE POSGRADO**

**“FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A RETINITIS  
POR CITOMEGALOVIRUS EN INFECTADOS CON VIH:  
ESTUDIO CASO CONTROL**

**PARA OBTENER EL GRADO DE**

**DOCTOR EN MEDICINA**

**AUTOR**

**Mg. José Segundo Niño Montero**

Lima – Perú

2010

A Dios todopoderoso por  
darme a María Lucía y José Orlando,  
mis queridos y amados padres,  
a quienes debo amor, cariño y gratitud.

A Nancy, Marleny, Pilar y Lucía,  
mis muy queridas hermanas,  
a quienes siempre tengo presente.

A José Elmer, Bruno Rodrigo y  
Diego Alonso, la nueva generación,  
que le pone alegría y sonrisas a la vida.

A Gladys Bertha,  
compañera, amiga, esposa,  
y Claudia Carolina, mi adorada hija,  
mi pequeña gran familia.

    Mi reconocimiento y gratitud a  
    los pacientes, amigos y colegas del  
    Hospital Nacional “Dos de Mayo”,  
    por el apoyo y facilidades brindadas,  
    y por compartir nuestros mejores años  
    al servicio de la salud del país.

## INDICE

RESUMEN.....	3
INTRODUCCIÓN.....	4
METODOLOGÍA.....	13
RESULTADOS.....	22
DISCUSIÓN.....	27
CONCLUSIONES.....	35
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	36
ANEXOS.....	44

## RESUMEN

**Objetivo:** Determinar los factores de riesgo para retinitis por Citomegalovirus (CMV) en pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), Hospital Nacional Dos de Mayo 2007 - 2009.

**Metodología:** Estudio caso – control, relación 1 caso por 2 controles, entre 2007 al 2009, en 31 casos de pacientes con HIV con retinitis por CMV y 62 controles. Se evaluaron factores relacionados con filiación, antecedentes de riesgo, infecciones oportunistas, categoría de exposición y características generales. El análisis estadístico incluyó determinación de proporciones y análisis bivariado por el *odds ratio* con sus respectivos intervalos de confianza ( $p < 0.05$ ).

**Resultados:** El grupo etario menor de 30 años fue el de la mayor proporción en el grupo caso (32.3%), el sexo masculino representó 83.9% de los casos. La probabilidad se incrementa para aquellos que tienen un tiempo de enfermedad mayor a 24 meses (OR=8.0; IC 95% 2.05 - 31.1). Según antecedentes se asocian las infecciones oportunistas (OR=1.55, IC 95% 0.29 -8.18), enfermedad previa de CMV (OR=10.8, IC 95% 2.73 -42.7). La candidiasis y tuberculosis ocupan la mayor proporción de infecciones oportunistas (49.5%). El homosexualismo y síntomas de imágenes flotantes intermitentes muestran asociación para retinitis por CMV (OR=1.34, IC 95% 0.53-3.36), (OR=4.7; IC95% 1.0 - 20.3) respectivamente. La agudeza visual está afectada solo en el grupo caso; siendo 20/200 o peor en el 58.1%. El recuento de linfocitos T CD4+ se asocia a retinitis por CMV con recuentos menores a 200 cel/ul (OR=21.6 IC 95% 4.2–110.9).

**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 cel/ul.

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

## ABSTRACT

**Objective:** To determine risk factors for CMV retinitis (CMV) in patients infected with human immunodeficiency virus (HIV), of Hospital Nacional Dos de Mayo from 2007 to 2009.

**Methodology:** Case - control study, 1 in 2 ratio controls, from 2007 to 2009, in 31 cases of HIV patients with CMV retinitis and 62 controls. We evaluated factors associated with filiation, risk factors, infections, exposure category, and general characteristics. Statistical analysis included determination of proportions and analysis of variance by the odds ratios with confidence intervals ( $p < 0.05$ ).

**Results:** The age group under 30 years was the highest proportion in the case group (32.3%), males represented 83.9% of cases. The probability is increased for those with a disease duration longer than 24 months (OR = 8.0, 95% CI 2.05 - 31.1). According to information associated opportunistic infections (OR = 1.55, 95% CI 0.29 - 8.18), prior CMV disease (OR = 10.8, CI 95% 2.73 - 42.7). Herpes candidiasis and tuberculosis occupy the greater proportion of opportunistic infections (49.5%). The homosexuality and symptoms of intermittent floating images show an association for CMV retinitis (OR = 1.34, 95% CI 0.53-3.36) (OR = 4.7, 95% CI 1.0 - 20.3) respectively. The visual acuity is affected only in the case group, being 20/200 or worse in 58.1%. The recount of CD4 + T lymphocytes is associated with CMV retinitis with recounts under 200 cells / ul (OR = 21.6 95% CI 4.2-110.9).

**Conclusions:** The main factors associated with CMV retinitis in the study group are the sick time upper 24 months, history of opportunistic infections and CMV, homosexuality, floating visual symptoms of flashing floated, and enumeration of CD 4 + T lymphocytes  $< 200$  cells / ul.

**Keywords:** Cytomegalovirus retinitis, human immunodeficiency virus, risk factors.

## INTRODUCCION

La retinitis por Citomegalovirus (CMV), es la infección intraocular más frecuente y la primera causa de retinitis en los pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).<sup>1</sup> Se estimaba que durante la era pre TARGA, - Tratamiento antirretrovírico de gran actividad o HAART (por sus siglas en inglés: *Highly Active Antiretroviral Therapy*) - el 30% de los pacientes VIH+ desarrollaba retinitis por CMV al menos una vez en su vida<sup>1</sup>, estas cifras han disminuido en un 70-90% en la actualidad post TARGA<sup>2-4</sup>; el pronóstico de los pacientes con retinitis por CMV ha mejorado sustancialmente, con una disminución significativa del riesgo de progresión de la retinitis<sup>5</sup>, desprendimiento de retina<sup>6,7</sup>, pérdida de visión<sup>8</sup> y la mortalidad asociada a estas<sup>9,10</sup>.

Mahadevia et al<sup>11</sup> señala que la incidencia de retinitis por CMV en los pacientes VIH+ de países como los Estados Unidos ha disminuido significativamente en la era post TARGA – en 1997 ésta se estimaba en 23 por cada 10 000 pacientes VIH+ y para el año 2002 disminuyó a 8 por cada 10 000 pacientes VIH+ - la incidencia de pacientes VIH+, se ha incrementado velozmente - en 1997 se estimó que en los Estados Unidos la incidencia de infecciones por VIH era de 7 por millón de habitantes y para el año 2002 esta

cifra ya bordeaba los 150 casos por millón de habitantes, por tanto el riesgo de infecciones oportunistas sigue siendo una preocupación actual.

Desde 1996, año en que se introdujera los nuevos fármacos antirretrovirales altamente activos, los tratamientos contra la retinitis por CMV fueron dejándose de lado<sup>12-13</sup>. 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.<sup>14</sup>

Las investigaciones han volcado su interés en el manejo de las retinitis por CMV, prueba de ello es que la FDA (*Food Drug Administration*) ha aprobado una serie de nuevos tratamientos contra el CMV tales como valganciclovir vía oral<sup>15,16</sup>, implantes intraoculares de ganciclovir<sup>17,18</sup>, inyecciones intraoculares de fomividers<sup>19</sup> e inyecciones endovenosas de cidofovir<sup>20,21</sup>

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.<sup>44</sup> La seroprevalencia del CMV alcanza cifras del 30 al 100%, dependiendo de la población estudiada.<sup>45</sup> En el Perú, un estudio realizado en

autopsias de pacientes con SIDA, se encontró la infección por CMV en un 33%, ocupando el segundo lugar dentro de la patología infecciosa oportunista.<sup>46</sup>

La retinitis por CMV es una de las enfermedades oportunistas más comunes entre los pacientes con SIDA.<sup>24,25</sup> En la era pre TARGA, hasta un 30% de los pacientes VIH+ desarrollaba al menos una vez en su vida un episodio de retinitis por CMV.<sup>1</sup>

Antes de TARGA, las retinitis por CMV daban lugar a una morbilidad oftalmológica sustancial.<sup>24</sup> y los casos de progresión severa eran muy frecuentes a pesar del tratamiento.<sup>24</sup> 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.<sup>26</sup>

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<sup>27,28</sup> . Los pacientes con retinitis por CMV, que tenían una recuperación inmunológica, incluyendo un aumento del recuento de linfocitos T CD4+ a niveles por encima de las 100 células/mm<sup>3</sup> podían a menudo discontinuar la terapia anti CMV<sup>29,30</sup>, porque el riesgo de la

progresión de la retinitis era treinta veces menor a lo que normalmente se veía en la era pre TARGA.<sup>31</sup> La incidencia de casos de desprendimiento de retina disminuyó entre el 60-80% en la era TARGA.<sup>32,33</sup> 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.<sup>8,34</sup>

La mayoría de los pacientes recientemente diagnosticados con retinitis por CMV en la era TARGA tenían SIDA con un largo período de evolución, por lo general habían sido tratados previamente con TARGA, y eran intolerantes o resistentes a TARGA.<sup>35</sup> 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<sup>7</sup>), es muy posible que los pacientes que recibían TARGA tuvieran menores tasas de desórdenes de la visión incluso sin una recuperación inmunológica completa.<sup>36</sup>

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.<sup>37-40</sup> La incidencia de casos UIR entre los

pacientes con retinitis por CMV alcanza cifras tan altas como el 0.83 casos/persona-año,<sup>41</sup> en algunas poblaciones se dan cifras más conservadoras como entre el 0.10 y el 0.20 casos/persona-año.<sup>42</sup>

En la actualidad la retinitis por CMV sigue siendo la infección ocular más frecuente en pacientes con 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 de 22.1%.<sup>43</sup>

La presencia de 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.<sup>47,48</sup> Casi el 100% de los varones homosexuales VIH+ tienen evidencia serológica de haber recientemente adquirido o reactivado la infección por CMV.<sup>44,49</sup>

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.<sup>3,50</sup> Gallant et al realizaron en 1992 un seguimiento por espacio de 2 años de 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+  $\leq$ 100

células/mm<sup>3</sup> y del 10.3% entre los pacientes con niveles basales de linfocitos T CD4+ >100 células/mm<sup>3</sup>; 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.<sup>51</sup>

Se ha investigado sobre el tratamiento de la retinitis por CMV pero muy pocos han estudiado los factores de riesgo para esta enfermedad.<sup>52-56</sup> La razón, probablemente porque desde que se implementó la estrategia TARGA se consideró el tema resuelto; sin embargo el CMV sigue constituyendo un problema muy serio entre los pacientes VIH+.

Pertel et al, determinaron en un estudio retrospectivo que aquellos pacientes con un recuento de leucocitos T CD4+ ≤ 50 células/mm<sup>3</sup> tenían un riesgo significativamente mayor (OR=4.62, *p*=0.002) de padecer de retinitis por CMV.<sup>55</sup> Años más tarde Casado et al lograron determinar que aquellos pacientes con PCR para CMV+ tenían también un riesgo mucho mayor (*HR*= 4.41; IC 95%:2.12-8.93; *p*<0.00001) de padecer de retinitis por CMV.<sup>56</sup>

Hodge et al, 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 tenemos las luces relampagueantes o escotomas (OR=11.42; IC95% 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).<sup>53</sup> 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, IC95% 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).<sup>52</sup> 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).<sup>54</sup>

Jabs DA et al, señalan que el factor predictor más importante de retinitis por CMV es un nivel de linfocitos T CD4+ <50 células/mm<sup>3</sup> (Riesgo Relativo, 20,0; p<0.0001), así mismo otros factores de riesgo lo constituyen la carga viral de CMV positiva, un tiempo de enfermedad prolongado previo al diagnóstico y un índice de Karnofsky bajo.<sup>7</sup>

En el Perú, en el 2004 el Ministerio de Salud implemento 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 Hospital Nacional “Dos de Mayo” da tratamiento a 802 pacientes, siendo el segundo hospital a nivel nacional más importante en la atención de pacientes VIH+ con tratamiento antirretroviral.<sup>22</sup>

El presente trabajo es un estudio de tipo casos y controles diseñado para identificar los factores de riesgo de retinitis por CMV en pacientes VIH+ del Hospital Nacional “Dos de Mayo” en la era Post TARGA.

Esperamos aportar al conocimiento de los factores de riesgo de nuestra población que nos permitan disminuir la tasas 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.

La identificación y prevención oportuna de los factores de riesgo para retinitis por CMV entre la población de pacientes VIH+ no sólo nos permitiría disminuir significativamente la incidencia de retinitis por CMV y sus complicaciones sino también reducir los costos que generan el tratamiento de esta patología y con ello, redistribuir mejor los escasos recursos con los que contamos para salvaguardar nuestra población de pacientes VIH+.

Al evaluar la bibliografía relacionada determinamos que son escasas las investigaciones en nuestro país al respecto.

El objetivo del estudio es determinar los factores de riesgo para retinitis por Citomegalovirus en infectados con VIH en el Hospital Nacional “Dos de Mayo” 2007-2009

## **MÉTODOS.**

### **Tipo de estudio.**

Estudio casos y controles, tipo pareado relación 2:1.

### **Diseño de investigación**

Estudio caso - control de tipo pareado. Se estudiaron 93 pacientes con HIV, en relación 1:2. Los casos correspondieron a 31 pacientes con retinitis por CMV y 62 controles sin retinitis por CMV. Fueron pareados según edad, sexo y año de diagnóstico.

### **Muestra del estudio**

El estudio se llevó a cabo en el servicio de Oftalmología del Hospital Nacional “Dos de Mayo”. Se seleccionó a todos los casos de pacientes VIH+ que fueron candidatos a terapia antiretroviral altamente activa en el 2007 - 2009 del Hospital Nacional “Dos de Mayo”.

Considerando los hallazgos de Pertel et al<sup>55</sup>, se estimó una muestra de 31 casos y 62 controles. El cálculo muestral se hizo aplicando la siguiente fórmula:

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

Donde:

$p_1$  = Proporción de casos expuestos (42.00%).

$p_2$  = Proporción de controles expuestos (74.00%).

$$p = \frac{p_1 + p_2}{2}$$

$z_{1-\alpha/2}$  = Nivel de significancia (95%);  $z_{1-\alpha/2} = 1,96$

$z_{1-\beta}$  = Potencia estadística (80%);  $z_{1-\beta} = 0,84$

Controles por caso: 1 (1 caso por 1 control)

OR previsto = 2

Proporción de casos expuestos:	42.00 %
Proporción de controles expuestos:	74.00 %
OR esperado:	4.000
Controles por caso:	2
Nivel de confianza:	95.0%

#### Tamaño de Muestra

Potencia (%)	Ji-cuadrado	Casos	Controles
80.0	Corrección de Yates	31	62

## **Criterios de selección**

Se incluyó como casos a todos los pacientes VIH+ diagnosticados con retinitis por CMV en el Hospital Nacional “Dos de Mayo”, durante el periodo de estudio. A cada caso se asignó dos controles, pacientes VIH+ pareados por edad y por sexo. Se excluyó a todos los sujetos cuyas historias clínicas estén incompletas o les falte algún resultado de laboratorio.

## **Variables de estudio**

### **Dependiente**

- Retinitis por Citomegalovirus

### **Independientes**

- Edad
- Sexo
- Raza
- Tiempo de enfermedad
- Homosexualismo
- Antecedente de infecciones oportunistas
- Antecedente de infección extraocular por CMV
- Antecedente de infección por Mycobacterium

- Antecedente de uso de esteroides
- Categoría de exposición al VIH
- Agudeza visual
- Hemoglobina
- Recuento de linfocitos T CD4+
- Nadir del recuento de células T CD4+
- Carga viral de VIH

**Operacionalización de las variables (Tabla 2)**

## Operacionalización de las variables.

Variable	Definición Conceptual	Tipo de Variable	Escala de Medición	Criterio de Medición	Indicador De Calificación	Instrumento De Medición
<b>Retinitis por CMV</b>	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 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 serrata <sup>66</sup> ) 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
<b>Edad</b>	Años cumplidos a la fecha de recolección de datos	Cuantitativa	De intervalo	Número de años cumplidos	- Número de años	Ficha de recolección
<b>Sexo</b>	Genero del paciente	Cualitativa	Nominal	Según fenotipo del paciente	- Femenino - Masculino	Ficha de recolección
<b>Raza</b>	Raza del paciente clasificado en: Blanca o no blanca	Cualitativa	Nominal	Según raza del paciente	- Blanca - No blanca	Ficha de recolección
<b>Tiempo de enfermedad</b>	Definido como el tiempo de enfermedad registrado a partir de la presentación de los primeros signos y síntomas registrado en la anamnesis de la historia clínica	Cuantitativa	De razón	Según dato de la historia clínica	- Número de meses	Ficha de recolección
<b>Homosexualismo</b>	Definido por el antecedente de relaciones sexuales con personas del mismo sexo	Cualitativa	Nominal	Según antecedente	- Sí - No	Ficha de recolección
<b>Antecedente de infecciones oportunistas</b>	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
<b>Antecedente de Infección extraocular por CMV</b>	Antecedente de haber sido diagnosticado de enfermedad por CMV de cualquier localización excepto ocular	Cualitativa	Nominal	Según antecedente	- Sí - No	Ficha de recolección
<b>Antecedente de Infección por Mycobacterium</b>	Antecedente de haber sido diagnosticado de infección por bacterias del género <i>Mycobacterium</i>	Cualitativa	Nominal	Según antecedente	- Sí - No	Ficha de recolección
<b>Antecedente de uso de esteroides</b>	Antecedente de uso de esteroides	Cualitativa	Nominal	Según antecedente	- Sí - No	Ficha de recolección
<b>Categoría de exposición al VIH</b>	Definido como la causa probable de origen de la 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
<b>Agudeza visual</b>	Agudeza visual determinada por la carta de Snellen como parte del examen oftalmológico clasificado según la escala logMar (log AV)	Cuantitativa	De razón	Según escala LogMar	- Valor LogMar	Ficha de recolección
<b>Hemoglobina</b>	Nivel de hemoglobina del paciente	Cuantitativa	De razón	Según dato de laboratorio	- Valor en mg/dl	Ficha de recolección
<b>Recuento de células T CD4+</b>	Nivel más bajo del recuento de células T CD4+ por citometría registrado para el paciente en pruebas anteriores.	Cuantitativa	De razón	Según dato de la historia clínica	- Número de células /ul	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
<b>Nadir del recuento de células T CD4+</b>	Recuento de células T CD4+ por citometría registrado para el paciente en pruebas anteriores. Clasificado en i) 0–49 células/ul, ii) 50–99 células /ul, iii) 100–199 células /ul, y iv) $\geq 200$ células /ul	Cuantitativa	De razón	Según dato de la historia clínica	- 0–49 células/ul - 50–99 células/ul - 100–199 células /ul $\geq 200$ células /ul	Ficha de recolección
<b>Carga viral de VIH</b>	Carga viral de VIH usando la prueba de reacción en cadena de polimerasa usando el Roche Amplicor System (F. Hoffmann La Roche Ltd., Basel, Switzerland), tomando en cuenta que el nivel limite inferior de la prueba es de 400 copias/ml, por lo que los resultados serán clasificados como: i) <400 copias/ml, ii) 400–10 000 copias/ml, iii) 10 001–100 000 copias/ml, y iv) >100 000 copias/ml	Cuantitativa	De razón	Según dato de la historia clínica	- <400 copias/ml - 400–10 000 copias/ml - 10 001–100 000 copias/ml - >100 000 copias/ml	Ficha de recolección

### **Tareas específicas para el logro de resultados**

El proyecto fue sometido a la autorización de la Oficina de Capacitación y Docencia del Hospital Nacional “Dos de Mayo”, previa exoneración del Comité de Etica.

Se recolectaron los datos a través de la encuesta diseñada de las historias clínicas seleccionadas de acuerdo a los criterios de inclusión señalados. Se llenaron los datos en una ficha de trabajo “ad hoc”, se contrastaron con el consolidado de la Oficina de Estadística. Posteriormente estos datos se analizaron según el análisis de datos estadístico planteado

### **Procesamiento y análisis de datos.**

Los datos obtenidos se analizaron por medio de Stata 11.0 para Windows, utilizando herramientas de la estadística descriptiva que incluyeron: Tablas de frecuencia, tablas de contingencia (2x2) y medidas de tendencia central y dispersión (media y desviación estándar). Para el análisis inferencial se utilizó la razón de disparidad para determinar los factores asociados OR (odds ratio), con sus respectivos intervalos de confianza con un error menor 5% ( $\alpha < 0.05$ ).

### **Aspectos Éticos**

El presente estudio garantiza el respeto de la confiabilidad de los datos de los pacientes incluidos en la investigación, los datos serán únicamente utilizados para el propósito del estudio. En el estudio no figurará ningún dato que permita identificar a los participantes

de la investigación, esto de acuerdo a las normas de ética en investigación del Perú y del Colegio Médico, así como la Declaración de Helsinsky.

## 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		O.R	IC 95% (p<0.05)
		n	%	n	%		
Grupo etario	< 30 años	10	32.3	17	27.4	(*)	--
	30 - 40 años	9	29.0	22	35.5	(*)	--
	41- 50 años	9	29.0	10	16.1	(*)	--
	> 51 años	3	9.7	13	21.0	(*)	--
Sexo	Femenino	5	16.1	14	22.6	(*)	--
	Masculino	26	83.9	48	77.4	(*)	--
Año de Diagnóstico	2007	15	48.4	31	50.0	(*)	--
	2008	5	16.1	10	16.1	(*)	--
	2009	11	35.5	21	33.9	(*)	--
Tiempo de enfermedad	< 12 meses	3	9.7	24	38.7	1.0	(referencia)
	12 - 24 meses	9	29.0	19	30.6	3.78	(0.89 – 15.9)
	> 24 meses	19	61.3	19	30.6	8.0	(2.05 – 31.1)

(\*) Criterio de pareamiento

**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	--	---
CMV en otro ojo	11	35.5	3	4.8	10.8	(2.73 – 42.7)

**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	
	n	%	n	%
<i>Candidiasis</i>	14	45.2	32	51.6
<i>Tuberculosis</i>	21	67.7	25	40.3
<i>Toxoplasmosis</i>	2	6.5	3	4.8
<i>Herpes simple tipo2</i>	5	16.1	5	8.1
<i>Herpes simple tipo 1</i>	2	6.5	10	16.1
<i>Herpes zoster virus</i>	2	6.5	1	1.6
<i>Criptococosis</i>	5	16.1	2	3.2
<i>Pneumocystis karinii</i>	3	9.7	5	8.1
<i>Treponema pallidum</i>	0	0.0	1	1.6
<i>Cytomegalovirus</i>	6	19.4	0	0.0
<i>Neumonia (neumococo)</i>	0	0.0	1	1.6

**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)

**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 -20/40	4	12.9	62	100.0	1.00	(referencia)
	20/50 - 20/200	9	29.0	0	0.0	--	--
	< 20/200	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 cel./ul	18	58.1	10	16.1	21.6	(4.20 -110.9)
	50 - 99 cel./ul	6	19.4	8	12.9	9.0	(1.5 – 53.8)
	100 - 199 cel./ul	4	12.9	20	32.3	4.20	(0.39- 14.4)
	>200 cel./ul	2	6.5	24	38.7	1.0	(referencia)
Terapia TARGA		10	32.3	20	32.3	0.97	(0.38 – 2.45)

## DISCUSION.

El propósito de este estudio fue determinar los factores de riesgo para retinitis por CMV en pacientes con diagnóstico de VIH, con la intención que los resultados pueden ser usados en la observación, vigilancia, tratamiento, y la profilaxis de pacientes en riesgo y las complicaciones tardías. 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 (<sup>32 - 41</sup>), 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 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 se acumuló en 3 años (2007 – 2009), relacionándose con el advenimiento de la terapia TARGA en el Perú y que se aplica desde el 2004 en el Hospital Nacional “Dos de Mayo” 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 (<sup>33-35</sup>); 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 sexo 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 sexo masculino el más expuesto al contagio, según diversos estudios al respecto (<sup>1, 2</sup>), esto coincide en pacientes con retinitis por CMV (<sup>7-9; 33-35</sup>). Acotar adicionalmente que nuestro estudio tiene un alta proporción diferencial respecto al sexo, contrariamente a nivel internacional la brecha varón – mujer se ha aminorado para esta enfermedad. Por otro lado las terapias antirretrovirales tienen más de una década a nivel internacional y los grupos etarios están alrededor de la 4ta y 5ta década de la vida para retinitis porque como se verá esta

complicación está en función de la progresión de severidad del VIH y del acceso a terapia antiretroviral (7-15).

Según el tiempo 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 son notorias, las carencias en éste aspecto 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 es conocido la alta prevalencia de *M. tuberculosis* en pacientes inmunosuprimidos, sin embargo no se han realizado estudios que identifiquen

a otras especies de mycobacterias como importantes <sup>(47)</sup>. 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 <sup>(1)</sup>; 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 <sup>(28)</sup>, 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 <sup>(1)</sup>. Los datos que se encontraron en el estudio de Hodge W et al <sup>(34)</sup>; 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 <sup>(34–35)</sup>.

En los pacientes infectados por el VIH con profunda inmunodepresión, el CMV presenta una especial tendencia a causar enfermedad retiniana <sup>(1)</sup>, 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 retíales (1). No se 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 retíales e incluso más tempranamente, con el daño de pared de estos vasos. Los estudios en ciencia básica han mostrado regulación favorable del VIH 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 estudiados, 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 deteriorada, por tanto, esto podría ser una vía donde CMV puede adquirir el acceso a 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% y 20/200 o peor 58.1%, del grupo caso 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 estimar 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 (<sup>16</sup>).

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 que el ojo no afectado se infecte también eran niveles bajos de linfocitos T CD8+ y urocultivos o hemocultivo positivo para CMV.<sup>(48)</sup>

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 cel/ul presentan OR 9.0 (IC 95% 1.5 – 53.8), y menores a 49 cel/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+  $\leq 50$  células/mm<sup>3</sup> tenían un riesgo significativamente mayor (OR, 4.62,  $p=0.002$ ) de padecer de retinitis por CMV (<sup>36</sup>). 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 (<sup>37</sup>). Jabs DA, señala que el factor predictor más importante de retinitis por CMV es un nivel de linfocitos T CD4+  $< 50$  células/mm<sup>3</sup> (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(<sup>15</sup>)

La terapia 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(<sup>49</sup>), 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 (<sup>50</sup>) 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(<sup>38</sup>). Contrastando a esto no fue sino hasta mayo del año 2004, que en el Perú, el Ministerio de Salud implemento 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 antirretroviral (<sup>47</sup>).

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 <sup>(51)</sup>

A pesar de haber incluido una serie de factores para determinar la asociación para retinitis por CMV en pacientes HIV, algunos estudios recientes han incluido factores iatrogénicos en el que se incluyó a los corticoesteroides, quimioterapia, radioterapia y transfusiones sanguíneas, sólo los esteroides pronosticaron retinitis por CMV; estos datos no se incluyeron en nuestro estudio <sup>(35)</sup>

## CONCLUSIONES

El grupo etario menor de 30 años fue la mayor proporción en el grupo caso, el sexo masculino representó 83.9% de los casos.

Según los antecedentes patológicos de los pacientes, se asocian a CMV las infecciones oportunistas, enfermedad previa de CMV.

La candidiasis y tuberculosis presentan mayor proporción de infecciones oportunistas.

Los principales factores asociados a retinitis por CMV en el grupo estudiado son:

- tiempo de enfermedad mayor a 24 meses,
- antecedentes de infecciones oportunistas y CMV;
- homosexualidad,
- síntomas visuales de flotantes intermitentes, y
- recuento de linfocitos T CD4+ <200 ce/ul.

Complementando los resultados obtenidos con otros estudios, podemos señalar que el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA), es beneficioso para la población VIH +.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hoover DR, Peng Y, Saah A, et al. Occurrence of cytomegalovirus retinitis after human immunodeficiency virus immunosuppression. *Arch Ophthalmol* 1996;114(7):821-7.
2. Jacobson MA, Stanley H, Holtzer C, Margolis TP, Cunningham ET. Natural history and outcome of new AIDS-related cytomegalovirus retinitis diagnosed in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2000;30(1):231-3.
3. 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.
4. Varani S, Spezzacatena P, Manfredi R, et al. The incidence of cytomegalovirus (CMV) antigenemia and CMV disease is reduced by highly active antiretroviral therapy. *Eur J Epidemiol* 2000; 16(5):433-7.
5. Jabs DA, Van Natta ML, Thorne JE, et al. Course of cytomegalovirus retinitis in the era of highly active antiretroviral therapy: 2. Second eye involvement and retinal detachment. *Ophthalmology* 2004; 111(12):2232-9.
6. 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.

7. 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.
8. 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.
9. Walmsley SL, Raboud J, Angel JB, et al. Long-term follow-up of a cohort of HIV-infected patients who discontinued maintenance therapy for cytomegalovirus retinitis. *HIV Clin Trials* 2006;7(1):1-9.
10. Palella FJ, Jr., Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* 1998;338(13):853-60.
11. 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.
12. 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.
13. Crum NF, Blade KA. Cytomegalovirus retinitis after immune reconstitution. *AIDS Read* 2005;15(4):186-8.

14. Dunn JP. Cytomegalovirus retinitis in 2003. *Hopkins HIV Rep* 2003;15(3):8-11.
15. Martin DF, Sierra-Madero J, Walmsley S, et al. A controlled trial of valganciclovir as induction therapy for cytomegalovirus retinitis. *N Engl J Med* 2002;346(15):1119-26.
16. Segarra-Newnham M, Salazar MI. Valganciclovir: A new oral alternative for cytomegalovirus retinitis in human immunodeficiency virus-seropositive individuals. *Pharmacotherapy* 2002; 22(9):1124-8.
17. Charles NC. Ganciclovir implant. *Ophthalmology* 2006; 113(5):888.
18. Martin DF, Dunn JP, Davis JL, et al. Use of the ganciclovir implant for the treatment of cytomegalovirus retinitis in the era of potent antiretroviral therapy: recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *Am J Ophthalmol* 1999; 127(3):329-39.
19. Piascik P. Fomiversen sodium approved to treat CMV retinitis. *J Am Pharm Assoc (Wash)* 1999; 39(1):84-5.
20. FDA approves cidofovir for treatment of CMV retinitis. Food and Drug Administration. *J Int Assoc Physicians AIDS Care* 1996; 2(8):30.
21. Garcia CR, Torriani FJ, Freeman WR. Cidofovir in the treatment of cytomegalovirus (CMV) retinitis. *Ocul Immunol Inflamm* 1998; 6(3):195-203.
22. MINSA-DGE. Ministerio de Salud-Dirección General de Epidemiología: Análisis de la Situación Epidemiológica del VIH/SIDA en el Perú (Fecha de acceso: 06/03/07) En: [http://www.oge.sld.pe/pub\\_asis.php](http://www.oge.sld.pe/pub_asis.php), 2006.
23. 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)”. Tomado de:  
[http://www.infocom-ca.org.pa/tallerhmn/14Junio/Panam\\_Giusti\\_3.pdf](http://www.infocom-ca.org.pa/tallerhmn/14Junio/Panam_Giusti_3.pdf)

(Actualizado al 30/02/2007). 2006.

24. Jabs DA. Ocular manifestations of HIV infection. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1995; 93:623-83.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. Pauriah M, Ong EL. Retrospective study of CMV retinitis in patients with AIDS. *Clin Microbiol Infect* 2000; 6(1):14-8.

31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.

38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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.

45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. Jacobson MA, Maecker HT, Orr PL, et al. Results of a cytomegalovirus (CMV)-specific CD8<sup>+</sup>/interferon- $\gamma$ <sup>+</sup> 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.
50. Cheung TW, Teich SA. Cytomegalovirus infection in patients with HIV infection. *Mt Sinai J Med* 1999; 66(2):113-24.
51. 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.

52. Hodge WG, Boivin JF, Shapiro SH, et al. Laboratory-based risk factors for cytomegalovirus retinitis. *Can J Ophthalmol* 2004; 39(7):733-45.
53. Hodge WG, Boivin JF, Shapiro SH, et al. Clinical risk factors for cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. *Ophthalmology* 2004; 111(7):1326-33.
54. Hodge WG, Boivin JF, Shapiro SH, Shah KC, Dionne MA. Iatrogenic risk factors for cytomegalovirus retinitis. *Can J Ophthalmol* 2005; 40(6):701-10.
55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. 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.
59. Jabs DA, Enger C, Haller J, de Bustros S. Retinal detachments in patients with cytomegalovirus retinitis. *Arch Ophthalmol* 1991; 109(6):794-9.

# **ANEXOS**

## FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Proyecto: "Factores de riesgo asociados a retinitis por *Citomegalovirus* en infectados con VIH, Hospital Nacional Dos de Mayo 2007 -2009.

### I. IDENTIFICACIÓN

Ficha N°: \_\_ \_\_ ( ) Caso ( ) Control 1 ( ) Control 2

Edad : \_\_ \_\_ años

Sexo : ( ) Masculino ( ) Femenino

### II. FACTORES DE RIESGO

- ✦ Tiempo de enfermedad : \_\_ \_\_ \_\_ meses
- ✦ Raza : ( ) Blanca ( ) No blanca
- ✦ Homosexualismo : ( ) Sí ( ) No
- ✦ Antec. De Infecciones oportunistas : ( ) Sí ( ) No
- ✦ Antec. De Infección extraocular por CMV : ( ) Sí ( ) No
- ✦ Antec. De Infección por *Mycobacterium* : ( ) Sí ( ) No
- ✦ Antec. De uso de esteroides : ( ) 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  
( )  $\geq 200$  células /ul
- ✦ Nadir del Recuento de linf. T CD4+ : \_\_ \_\_ \_\_ células/ul,
- ✦ Recuento de linf. T CD4+ : ( ) <400 copias/ml  
( ) 400 – 10 000 copias/ml  
( ) 10 001 – 100 000 copias/ml  
( ) >100 000 copias/ml