

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**CARACTERIZACIÓN CLÍNICA DE MANIFESTACIONES
OCULARES POR CITOMEGALOVIRUS EN
PACIENTES VIH POSITIVOS**

MARLON JOSUÉ ROMERO FUENTES

Tesis

**Presentada ante las autoridades de la
Escuela de Estudios de Postgrado de la
Facultad de Ciencias Médicas
Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna
Para obtener el grado de
Maestro en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna**

Febrero 2018



Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

PME.OI.031.2018

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

El (la) Doctor(a): **Marlon Josué Romero Fuentes**

Registro Académico No.: **201490036**

Ha presentado, para su **EXAMEN PÚBLICO DE TESIS**, previo a otorgar el grado de Maestro(a) en Ciencias Médicas con Especialidad en **Medicina Interna**, el trabajo de **TESIS CARACTERIZACIÓN CLÍNICA DE MANIFESTACIONES OCULARES POR CITOMEGALOVIRUS EN PACIENTES VIH POSITIVOS**

Que fue asesorado: **Dra. Johanna Samayoa Bran MSc.**

Y revisado por: **Dra. Vivian Karina Linares Leal MSc.**

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la **ORDEN DE IMPRESIÓN para febrero 2018**

Guatemala, 02 de febrero de 2018



Dr. Carlos Humberto Vargas Reyes MSc.
Director
Escuela de Estudios de Postgrado



Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz MSc.
Coordinador General
Programa de Maestrías y Especialidades

/mdvs

Ciudad de Guatemala, 10 de julio del 2017

Doctora
Johanna Samayoa Bran
Docente responsable
Maestría de Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna
Hospital Roosevelt
Presente

Respetable Dr(a)

Por este medio informo que he asesorado a fondo el informe final de graduación que presenta el **Dr. Marlon Josué Romero Fuentes** cédula 2014 90036 de la carrera de la Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna el cual titula "**Caracterización Clínica de Manifestaciones Oculares por Citomegalovirus en Pacientes VIH Positivos**".

Luego de asesorar el trabajo hago constar que el **Dr. Romero Fuentes** ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del mismo. Por lo anterior emito el **dictamen positivo** sobre dicho trabajo y confirmo esta listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis en la Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,



Johanna Samayoa Bran
Medico Internista
Col. 10796

Dra. Johanna Samayoa Bran MSc.
Asesora de Tesis

Guatemala 09 de agosto de 2017

Doctor(a)

Vivian Karina Linares Leal

Docente Responsable

Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad de Medicina Interna

Hospital Roosevelt

Presente

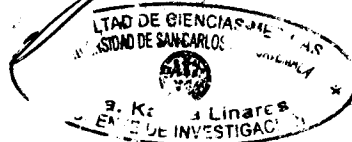
Respetable Doctora **Linares**:

Por este medio informo que he **revisado** a fondo el informe final de graduación que presenta del Doctor: **Marlon Josué Romero Fuentes** carné **201490036**, de la carrera de Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna, el cual se titula "**CARACTERIZACION CLINICA DE MANIFESTACIONES OCULARES POR CITOMEGALOVIRUS EN PACIENTES VIH POSITIVOS**".

Luego de **revisar**, hago constar que el Dr. Romero Fuentes, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior emito el **dictamen positivo** sobre dicho trabajo y confirmo está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,

Dra. Vivian Karina Linares Leal Msc.
Revisor de Tesis





A: Dra. Vivian Karina Linares Leal, MSc.
Docente responsable del Hospital Roosevelt.

De: Dr. Mynor Ivan Gudiel Morales
Unidad de Tesis Escuela de Estudios de Post-grado

Fecha de recepción del trabajo para revisión 21 de Agosto 2017

Fecha de dictamen: 22 de Agosto de 2017

Asunto: Revisión de Informe final de:

MARLON JOSUE ROMERO FUENTES

Título:

CARACTERIZACION CLINICA DE MANIFESTACIONES OCULARES POR CITOMEGALOVIRUS EN
PACIENTES VIH POSITIVOS

Sugerencias de la revisión:

- Autorizar el examen privado.

Dr. Mynor Ivan Gudiel Morales
Unidad de Tesis Escuela de Estudios de Post-grado



Agradecimientos

Al finalizar una etapa tan ardua, tenaz y llena de dificultades que representan un postgrado y el desarrollo de una tesis de Maestría, es inevitable sentir orgullo, satisfacción, e incluso alcanzar un poco de egocentrismo que a veces los humanos experimentamos cuando creemos que aportamos cosas importantes a la ciencia y a la historia. Pero hay que ser objetivos y reconocer que nada de esto sería posible sin la guía y ayuda de todas las personas que directa o indirectamente contribuyeron a que mi trabajo tenga buenos resultados.

Debo agradecer de forma especial a mi asesora Dra. Johanna Samayoa Bran, por aceptarme para realizar esta tesis de Maestría, por su apoyo y confianza en mi trabajo, además por contribuir a mi formación como médico internista durante estos años. Su disciplina, orden, amor al paciente, dedicación al trabajo e investigación serán recuerdos imperecederos en mi vida. Muchas Gracias Doctora.

Quiero expresar también mi más sincero agradecimiento al Dr. Carlos Mejía Villatoro, guardare ese último correo electrónico donde me sugiere algunas correcciones en mi trabajo final de tesis. Maestro, su recuerdo, su memoria vivirán siempre.

Finalmente dejo este espacio a mis Padres, José Romero y Martha Fuentes que con mucho esfuerzo patrocinaron mis sueños desde Honduras, esa disponibilidad, paciencia, hoy rinden frutos, a mis hermanos que fueron mis psicólogos muchas veces, a mis compañeros y familia chapina que me abrigo y hoy comparto también este logro.

ÍNDICE

Resumen	pág. 1
I. Introducción	pág. 2
II. Antecedentes	pág. 3
1. Justificación	pág. 4
2. clasificación clínica e inmunológica	pág. 5
3. Etiología y patogenia de CMV	pág. 7
4. Retinitis por CMV	pág. 9
5. Diagnostico de CMV ocular	pág.15
III. Objetivos	pág. 17
IV. Materiales y Métodos	pág. 18
V. Resultados	pág. 23
VI. Discusión y análisis	pág. 30
VII. Referencias Bibliográficas	pág. 33

ÍNDICE DE TABLAS

- I. Tabla 1. Características demográficas y de hospitalización ----- pág. 23
- II. Tabla 2. Frecuencia de retinitis por CMV----- .pág.23
- III. Tabla 3.estadio clínico de los pacientes----- pag.24
- IV. Tabla 4. Características clínicas de los pacientes -----pág. 25
- V. Tabla 5. Diagnostico de ingreso de pacientes-----pág.26
- VI. Tabla 6. Esquema antirretroviral ----- pág. 27
- VII. Tabla 7. Tratamiento profiláctico recibió ----- pág. 28
- VIII. Tabla 8. Relación entre uso de tratamiento antirretroviral y presencia de manifestaciones oculares por CVM.----- pág. 29
- IX. Tabla 9. Tipo de egreso de paciente -----pág. 29

ÍNDICE DE GRAFICAS

- I. Grafico 1. Frecuencia de retinitis por CMV-----pág. 23
- II. Grafica 2. Estadio clínico de los pacientes -----pág. 24
- III. Grafica 3. Nivel de CD4-----pág. 25
- IV. Grafica 4. Esquema antirretroviral -----pág. 27
- V. Grafica 5. Tratamiento profiláctico recibido-----pág. 28
- VI. Grafica 6. Tipo de egreso -----pág. 29

RESUMEN

Caracterización clínica de manifestaciones oculares por *Citomegalovirus* en pacientes VIH positivos.

Introducción: La retinitis por *citomegalovirus* es una de las infecciones oculares oportunistas más comunes en los pacientes con SIDA y se manifiesta clínicamente como visión borrosa y alteración en la calidad de la visión de acuerdo a la localización de las lesiones y el estado inmunológico del huésped. En la actualidad hay 3496 pacientes con tratamiento antirretroviral en la clínica de enfermedades infecciosas del Hospital Roosevelt.

Objetivos: Determinar las manifestaciones oculares por CMV en los pacientes VIH positivos con células CD4 menor a 50.

Metodología: Se realiza un estudio Prospectivo Descriptivo de corte transversal. Se incluyeron al estudio un total de 109 pacientes que reunían los criterios de inclusión, pacientes mayores de 12 años ingresados en el Hospital Roosevelt en el periodo de enero a Diciembre del 2015 siendo 65 (63.7%) hombres y 37 (36.3%) mujeres. El 54.5% (59) comprendieron edades entre 36 y 64 años; el 61.8% con una carga viral de más de 1000 copias 53 (91.4%); 9 pacientes (8.8%) fueron diagnosticados con retinitis por CMV con un IC 95% (2.83%). El 74% tenían diagnóstico de SIDA en estadio. Las enfermedades oportunistas más frecuentes en la población a estudio fueron: Toxoplasmosis 18 (17.3%), TB pulmonar 15 (15%) y SDC 13 (12.7%). El 34% tenían tratamiento antirretroviral de primera línea (TDF +FTC+EFV) de los cuales el 5% habían abandonado tratamiento.

El grupo de pacientes que recibieron previamente TAR fue del 94% y pese a ello el 5.5% presentaron manifestaciones oculares por CMV y el 5.6 % de pacientes que no recibieron previamente tratamiento con TAR presento CMV ocular, siendo estadísticamente significativo con un valor P de 0.462 empleando prueba exacta de Fischer.

Conclusiones: La retinopatía por CMV es la principal causa de ceguera en pacientes con VIH/SIDA con un conteo menor de 50 CD4, y su prevalencia en este estudio fue del 8.9% el cual es similar a lo reportado mundialmente (2-12%)

No hubo diferencia estadísticamente significativa entre el uso previo o no de tratamiento antirretroviral de primera o segunda línea en pacientes VIH con diagnóstico de retinitis por CMV.

La búsqueda activa mediante fondo de ojo a todo paciente con menos de 50 CD4, puede detectar la enfermedad pese a que no presente manifestaciones oculares mejorando el pronóstico.

Palabras Clave: VIH, conteo de células CD4, CMV, retinitis por Citomegalovirus.

I. INTRODUCCION

La retinitis por *citomegalovirus* es una de las infecciones oculares oportunistas más comunes en los pacientes con SIDA, especialmente en aquellos en los que se detecta conteo de células CD4 menor de 50 y se manifiesta clínicamente como visión borrosa y alteración en la agudeza visual de acuerdo a la localización de las lesiones y el estado inmunológico del huésped.

A nivel mundial se reporta una incidencia entre el 2 y 12% de la enfermedad, no posicionándola como la infección oportunista más frecuente, sin embargo y pese a la introducción de TARGA (tratamiento antirretroviral de gran actividad) aun se presentan casos, que si no se trata de forma oportuna el paciente puede desarrollar ceguera y discapacidad visual.

El objetivo del estudio se baso en identificar las manifestaciones oculares presentes en pacientes que ingresaron al hospital Roosevelt con diagnostico de VIH/SIDA y conteo de células CD4 menor o igual a 50, realizando fondo de ojo al ingreso con la colaboración del departamento de oftalmología, se hizo el diagnostico de 9 pacientes de un total de 109 pacientes ingresados en el periodo de estudio lo que corresponde a una incidencia del 8.8% muy similar a los resultados a nivel mundial.

En el desarrollo de nuestro estudio se pudo comprobar que 7 de los pacientes que presentaron la infección ocular por CMV, ya eran pacientes que se encontraban en un programa de tratamiento antirretroviral previo sin embargo lo habían abandonado, por lo tanto no se encontró diferencia estadística significativa entre el uso previo o no de tratamiento antirretroviral, pudiéndose confirmar que todos los casos positivos presentaron carga viral para VIH mayor a 10,000 copias, podemos concluir que la carga viral y el número de células CD4 juegan un rol categórico para infectarse por CMV.

La detección oportuna de la infección ocular por CMV es fundamental y se vuelve un reto indispensable para el personal sanitario, el diagnostico temprano mediante fondo de ojo puede mejorar el pronóstico de la enfermedad sustancialmente.

II. ANTECEDENTES

El SIDA en el mundo

La infección por VIH inicio a diseminarse ampliamente en el mundo a mediados de 1970s. Hoy en día se ha demostrado su existencia, en al menos un caso, desde mediados de los 1950s. En su informe de Diciembre de 2000, el Programa Conjunto de las Naciones Unidas para el SIDA (ONUSIDA) estima que en el año 2,000(1) hubo 5.3 millones de nuevas infecciones por VIH en el mundo, de las cuales 150,000 fueron en América Latina. Hubo 3 millones de muertes atribuibles al SIDA –la cifra más alta que cualquier año anterior. Aproximadamente la mitad de quienes adquieren el VIH tienen menos de 25 años, y fallecen antes de los 35 años. ONUSIDA estima que para fines de 1999 existían 13.2 millones de niñas y niños huérfanos por el SIDA (perdieron su madre antes de los 15 años de edad). La cifra total de personas viviendo con VIH-SIDA en el mundo se elevó a 36.1 millones, de los cuales 1.4 millones viven en América Latina. (<http://www.onusida.org.gt/>)

En Guatemala se dió en 1984. El sistema de vigilancia epidemiológica del Ministerio de Salud Pública registró y reportó el primer caso de SIDA en junio de 1984, En Guatemala, la epidemia del VIH es concentrada, lo que significa que reporta una prevalencia en población general menor al 1% (0,8%). Las estimaciones y proyecciones del VIH en Guatemala, arrojan los siguientes datos para los años 2010-2015:

Variables	2010	2015
Población adulta con VIH	62,775	83,526
Niños/as de 0-14 años que viven con VIH	2,930	3,726
Población total que vive con VIH	65,705	87,252
Nuevas infecciones de VIH por año	7,553	8,908
Población adulta que vive con VIH y necesita ARV	14,694	22,650
Niños/as de 0-14 años que viven con VIH y necesitan ARV	2,209	2,675
Población total que vive con VIH y necesita ARV	16,903	25,325
Mujeres embarazadas con VIH que necesita PMTCT	2,002	2,410

En la actualidad hay 3496 pacientes con tratamiento antirretroviral en la clínica de enfermedades infecciosas del Hospital Roosevelt. (Clínica de enfermedades infecciosas.)

Infección por Citomegalovirus (CMV) es causa de morbilidad y mortalidad en individuos inmunodeprimidos, principalmente los que reciben trasplantes de médula ósea y de órganos sólidos, así como en pacientes con SIDA, por ocasionar enfermedades de diferentes órganos tales como retinitis, colitis, y encefalitis.

Preguntas de Investigación:

¿Cuáles son las manifestaciones clínicas, oculares en pacientes diagnosticados VIH positivos?

¿Por qué determinar el estadio clínico del paciente VIH positivo en el momento del diagnóstico de CMV?

¿Cómo caracterizar clínica y epidemiológicamente a los pacientes con VIH positivo infectados por CMV ocular?

¿Cómo caracterizar la morbilidad y mortalidad del paciente con CMV?

Justificación.

La infección producida por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) y el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) constituyen la tercera causa de ingreso a los servicios de Medicina Interna del Hospital Roosevelt, solamente detrás de la Diabetes Mellitus y sus complicaciones, el Alcoholismo y sus complicaciones. Una situación similar se vive en el Departamento de Medicina Interna del Hospital General San Juan de Dios. Una visión unificada de los criterios diagnósticos, terapéuticos y de prevención en los Servicios de Medicina se hace necesaria ofrecer un manejo adecuado a nuestra realidad, basados en los datos publicados tanto a nivel internacional como local, buscando una coordinación óptima entre los médicos que ofrecen el tratamiento intrahospitalario y el equipo médico que ofrece el manejo integral de manera ambulatoria a las personas con VIH. (28)

Antes de la introducción del TARGA el 22% de los pacientes coinfectados por VIH y CMV que tenían una cifra de < 100 linfocitos CD4 desarrollaban en el plazo de 2 años una retinitis por CMV, cifra que podía alcanzar niveles de hasta un 41,9% en los que tenían < 50 linfocitos CD4 (14,15). La introducción del TARGA contribuyó a reducir drásticamente la incidencia global de enfermedad visceral por CMV pero también contribuyó a incrementar la supervivencia de los enfermos VIH con retinitis por CMV. (14,15)

El propósito del estudio es la caracterización clínica de la enfermedad en la población del Hospital Roosevelt, ya que no se tiene datos recientes del comportamiento y respuesta al tratamiento con ganciclovir, en la población guatemalteca. Ya que estudios han demostrado que la retinitis por citomegalovirus aparece en el 30% de los pacientes con SIDA, y constituye la infección oportunista retiniana más frecuente y primera causa de pérdida visual y ceguera. (28)

El manejo de los pacientes con VIH-SIDA se ha convertido en un reto para la medicina del siglo XXI que busca brindar alternativas terapéuticas con adecuada calidad de vida para los pacientes. La retinitis que se produce en estos pacientes gracias a la infección Oportunista por *citomegalovirus*. Es la causa principal de pérdida de la agudeza visual y ceguera en pacientes con VIH-SIDA con pobre apego a tratamiento antirretroviral. (1,2)

La retinitis por *citomegalovirus* es una de las infecciones oculares oportunistas más comunes en los pacientes con SIDA y se manifiesta clínicamente como visión borrosa y alteración en la calidad de la visión, de acuerdo a la localización de las lesiones y el estado inmune del huésped. (1,2).

Clasificación Clínica e Inmunológica de los pacientes con Infección por el VIH

La clasificación de la infección por VIH está basada en las condiciones clínicas que presentan los pacientes y en el recuento de CD4, los cuales sirven como criterios para iniciar TARV y la identificación de riesgos de infecciones oportunistas. El Ministerio de Salud utiliza la tabla del CDC (Control of diseases center 1,993), que combina los resultados clínicos con los de CD4 para decidir el inicio de la terapia antirretroviral.

Cuadro 1

Categoría	Células CD4	Estadio clínico		
		A	B	C
1	> 500 mm ³	A1	B1	C1
2	200-499/mm ³	A2	B2	C2
3	< 200mm ³	A3	B3	C3

La infección producida por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) y el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) constituyen la tercera causa de ingreso a los servicios de Medicina Interna del Hospital Roosevelt, solamente detrás de la Diabetes Mellitus y sus complicaciones, el Alcoholismo y sus complicaciones. Una situación similar se vive en el Departamento de Medicina Interna del Hospital General San Juan de Dios. Una visión unificada de los criterios diagnósticos, terapéuticos y de prevención en los Servicios de Medicina se hace necesaria ofrecer un manejo adecuado a nuestra realidad, basados en los datos publicados tanto a nivel internacional como local, buscando una coordinación óptima entre los médicos que ofrecen el tratamiento intrahospitalario y el equipo médico que ofrece el manejo integral de manera ambulatoria a las personas con VIH. Es importante mencionar que se encontrarán algunos eventos oportunistas y relacionados con la infección VIH que pueden ser diagnosticados en base puramente clínica como la Candidiasis Oral, la Leucoplaquia Velloso, el Herpes Zoster y Herpes Simplex, así como, la Escabiosis Noruega, en tanto otros eventos, requieren confirmación de microbiología, patología, endoscopia o tomografía. (4,5,6)

Clasificación clínica de la infección por VIH

Cuadro 2

categoría A	categoría B	categoría C
- Infección por VIH asintomática - Linfadenopatía generalizada persistente (LGP) (Nódulos en 2 ó más lugares extra inguinales,	Condiciones sintomáticas no incluidas en la categoría A ni C y que: a. Son atribuidas a la infección por VIH o que indican un defecto en la inmunidad	Candidiasis de tráquea, de bronquios o pulmonar 2. Candidiasis esofágica 3. Coccidioidomicosis extrapulmonar 4. Coccidioidomicosis generalizada

<p>por lo menos de 1 cm de diámetro por 3 meses o más) - Enfermedad aguda (primaria) por VIH.</p>	<p>celular, o b. Tienen una evolución clínica o manejo específico por estar complicados por el VIH. Incluye pero no se limitan a: 1. Angiomatosis bacilar 2. Candidiasis vulvovaginal persistente (> 1 mes), con mala respuesta al tratamiento. 3. Candidiasis orofaríngea 4. Displasia cervical grave o carcinoma in situ 5. Síndrome constitucional, ejemplo, fiebre (38.5°C), o diarrea > de 1 mes 6. Leucoplaquia pilosa bucal 7. Herpes zoster (2 episodios distintos en más de un dermatoma) 8. Púrpura trombocitopénica idiopática 9. Listeriosis 10. Neuropatía periférica 11. Enfermedad pélvica inflamatoria complicada.</p>	<p>5. Cáncer cervical invasivo 6. Criptococosis extrapulmonar 7. Criptosporidiasis intestinal crónica (> 1 mes) 8. Enfermedad por Citomegalovirus (excepto hepática, esplénica o de ganglios linfáticos) 9. Herpes simplex con úlcera muco- cutánea (> 1 mes), o bronquitis, neumonitis o esofagitis 10. Encefalopatía por VIH 11. Histoplasmosis diseminada o extrapulmonar 12. Isosporiasis intestinal crónica (> 1 mes) 13. Sarcoma de Kaposi 14. Linfoma de Burkitt, linfoma inmunoblástico, linfoma primario del cerebro 15. Mycobacterium avium o kansasii extrapulmonar 16. Mycobacterium tuberculosis pulmonar o extrapulmonar 17. Mycobacterium, otras especies, diseminadas o extra pulmonares 18. Neumonía por Pneumocystis jirovecci 19. Neumonía bacteriana recurrente (2 ó + episodios en 1 año) 20. Leucoencefalopatía multifocal progresiva 21. Septicemia por Salmonella recurrente 22. Toxoplasmosis cerebral 23. Síndrome de desgaste asociado al VIH</p>
---	--	---

Historia

Citomegalovirus (CMV) fue aislado por primera vez en 1,956 por Smith y colaboradores en pacientes con enfermedad de inclusión citomegálica congénita y actualmente se le conoce como un patógeno importante en todos los grupos de edad (7, 8).

Cuando se informó por primera vez que se había logrado que los citomegalovirus humanos formaran réplicas *in vitro* (Rowe y colaboradores, 1956; Welles y colaboradores, 1957), se pudo disponer de las técnicas para estudiar las infecciones clínicas reconocidas atribuibles a estos agentes (7, 8).

Citomegalovirus (CMV) pertenece a la familia de los Virus Herpes y se caracteriza por su capacidad para mantenerse en estado latente y asociarse a infecciones recurrentes. El virus se replica *in vivo* en distintos tipos de células y crece perfectamente sobre fibroblastos. El CMV debe su nombre a que las células infectadas aumentan su tamaño tomando un aspecto redondeado lo que se denomina citomegalia (27)

La mayoría de los seres humanos se infectan en algún momento de la vida; la primera infección se adquiere habitualmente en la infancia, por transmisión a través de la saliva, pero hay otras formas de contagio como consecuencia de contacto con sangre, orina, leche materna y secreciones genitales infectadas. CMV es importante para ciertos grupos de alto riesgo como individuos inmunológicamente comprometidos, pacientes transplantados, mujeres embarazadas y neonatos. En este último grupo puede causar daños graves e irreversibles hasta incluso la muerte. (7)

En el año 2003, en un estudio de 373 donadores del Banco de Sangre del hospital San Juan de Dios de la ciudad de Guatemala, se concluyó que 70 % fue positivo para CMV-IgG y dentro de ellos 21.7 % para CMV-IgM, esto demuestra la alta prevalencia de anticuerpos contra CMV que existe en la población guatemalteca (2)

Etiología

CMV pertenece a la familia de los Virus Herpes que incluye al Herpes virus I y II, virus de Varicella-Zoster y virus de Epstein-Barr. El CMV es icosaédrico con diámetro de 180 a 200 nanómetros, cápside de 162 capsómeros y un ácido desoxirribonucleico (ADN) bicatenario que consiste en una doble hélice que contiene un genoma de 1×10^8 daltons. Las partículas virales o cápsides están rodeadas por una envoltura y algunos de sus núcleos

Contienen una subestructura o tegumento interno a manera de anillo. El virus contiene también proteínas y lípidos esenciales (3, 5 - 7, 9 - 12).

El CMV pierde su infectividad al someterse a ciertos fenómenos físicos tales como: calentamiento a 56 °C por 50 minutos, exposición a éter al 20 por ciento por 2 horas o cuando se conserva a un pH menor de 5 (6).

La replicación del virus se acompaña de la producción de grandes inclusiones intranucleares y de inclusiones citoplasmáticas más pequeñas. Al parecer, el virus se replica *in vivo* en distintos tipos de células y crece perfectamente sobre fibroblastos. Se desconoce si el CMV es oncogénico *in vivo*. Sin embargo, raras veces el virus es capaz de transformar los fibroblastos y se han identificado fragmentos de la transformación genómica (6).

Patogenia

El CMV debe su nombre a que las células infectadas aumentan su tamaño tomando un aspecto redondeado lo que se denomina citomegalia; entre otras características que se observan en las células infectadas está la aparición de una gran inclusión nuclear rodeada de una aureola, que le da aspecto de "ojo de lechuza" (5, 6, 10).

Se han definido dos tipos de infecciones, la primaria y la reinfección o activación de CMV. La primaria ocurre en una persona inmunológicamente seronegativa, es decir no infectada previamente. La infección recurrente es subsecuente y corresponde a la activación de una infección latente o una reinfección en una persona inmunológicamente seropositiva (6).

Siguiendo a la infección primaria, el CMV se mantiene en estado latente por integración en el cromosoma celular de la célula huésped o por persistente replicación viral de bajo nivel que es adecuadamente controlada por el sistema inmune (10)

La infección por Citomegalovirus (CMV) ocurre en personas con un estado avanzado de la infección por VIH que no reciben tratamiento antiretroviral de la alta eficacia (TARGA) o cuyo tratamiento es ineficaz. Antes de la introducción del TARGA el 22% de los pacientes coinfectados por VIH y CMV que tenían una cifra de < 100 linfocitos CD4 desarrollaban en el plazo de 2 años una retinitis por CMV, cifra que podía alcanzar niveles de hasta un 41,9% en los que tenían < 50 linfocitos CD4 (14,15). La introducción del TARGA contribuyó a reducir drásticamente la incidencia global de enfermedad visceral por CMV (16,17), pero también contribuyó a incrementar la supervivencia de los enfermos VIH con retinitis por CMV (18).

Aún y así, los pacientes que inician TARGA con una cifra de linfocitos CD4 < 50 tienen un período de riesgo entorno los 3-6 meses, que se prolonga hasta la recuperación del sistema inmunológico, durante el cual aún pueden sufrir infecciones por CMV u otras infecciones oportunistas (19). De hecho, a pesar de la implementación del TARGA se siguen diagnosticando casos nuevos de enfermedad por CMV y en el año 2003 la incidencia de retinitis por CMV fue estimada en 5,6 casos/100 personas-año (20). Asimismo, en un estudio reciente la prevalencia de DNA de CMV en el plasma de enfermos VIH con < de 100 linfocitos CD4 fue del 55,2% (21).

Varios estudios se han centrado en la relación entre la detección plasmática de CMV y el riesgo de desarrollar enfermedad clínica. Se ha visto que la media de carga viral de CMV es significativamente superior en aquellos individuos que tienen retinitis por CMV (17). Además se ha descrito una peor evolución clínica en los pacientes con viremia por CMV, independientemente de la cifra de linfocitos CD4 o de la carga viral VIH. La replicación de CMV es considerada un factor predictor independiente de mortalidad (21-23) así como factor de riesgo para la aparición de otras enfermedades oportunistas (19). Sin embargo, se ignora hasta qué punto los niveles de replicación de CMV en plasma pueden ser realmente predictivos de lesión tisular por CMV. Únicamente un estudio necrópico de pacientes infectados por el VIH, estableció un punto de corte de 10.000 copias/mL de DNA-CMV para conseguir una especificidad y valor predictivo positivo del 100% para el diagnóstico de la enfermedad por CMV (24). A pesar de ello, no se sabe si únicamente con el tratamiento antiretroviral sería suficiente para aclarar la viremia por CMV o, si por el contrario, se necesitaría también realizar tratamiento específico frente al CMV (25).

En resumen, debido a que la incidencia de enfermedad visceral por CMV ha disminuido considerablemente desde la introducción del TARGA, se conoce poco sobre el significado clínico de la viremia por CMV.

A pesar que la incidencia global de la enfermedad por CMV ha disminuido drásticamente de un 25% a un 5% desde la introducción del TARGA (16, 22,23), algunos pacientes aún están en riesgo de desarrollar la enfermedad mientras se produce la recuperación de su sistema inmunológico (19). En un estudio realizado en el 2003 se documenta que el 25% de los pacientes con < de 50 linfocitos CD4 tienen evidencia de replicación vírica de CMV. Estos porcentajes tan elevados son similares a los descritos en la era TARGA en pacientes en estadios avanzados de la infección por VIH. Algunos estudios desarrollados en diferentes zonas han mostrado incidencias que oscilan entre el 12,6% y el 20% en sujetos coinfectados por CMV y VIH (23, 24,25).

En un estudio presentado recientemente, la detección plasmática de bajos niveles de replicación de CMV en pacientes con ≤ 100 cels/ μ L se correlacionó con evolución hacia enfermedad orgánica por CMV, otros eventos definitorios de SIDA y muerte (19). Es posible que la replicación de CMV actúe como un inmunomodulador, de manera similar a lo que se ha descrito en el trasplante de órgano sólido, pudiendo facilitar la infección por otras enfermedades oportunistas (25). Además el 41% de los pacientes con PCR positiva para CMV tuvieron enfermedad por CMV y la media de la carga viral de CMV fue significativamente superior en aquellos individuos que tuvieron enfermedad por CMV, lo cual es concordante con lo descrito con anterioridad. Sin embargo, entre los sujetos con replicación de CMV no pudimos demostrar un incremento del riesgo de nuevas enfermedades oportunistas y muerte. Este resultado puede ser consecuencia del número bajo de enfermos incluidos en el estudio combinado junto la alta tasa de TARGA eficaz a los 12 meses.

Actualmente aún es incierto si el TARGA es suficiente para aclarar la viremia por CMV, o si por el contrario es necesario añadir tratamiento específico anti-CMV en los pacientes con PCR-CMV positiva con la intención de mejorar su pronóstico (23). En dos estudios observacionales recientemente publicados de pacientes naive, TARGA parece suficiente para aclarar la viremia por CMV y prevenir el riesgo de desarrollar enfermedad por CMV (24,25). Además, el único estudio randomizado realizado en pacientes VIH con < de 100 linfocitos CD4 no ha mostrado ningún beneficio clínico del tratamiento específico anticipado anti-CMV si los pacientes recibían además TARGA. Sin embargo este resultado puede estar afectado por el escaso número de pacientes incluidos en el estudio (24).

Ya que no existe suficiente evidencia para el tratamiento anticipado anti-CMV, aún se desconoce qué estrategias deben tenerse en consideración en aquellos pacientes con < de 50 linfocitos CD4 que además replican el CMV.

Retinitis por Citomegalovirus

Antes del advenimiento de la terapia anti retroviral de alto grado de actividad (TAAGA) entre el 24 y 44% de los pacientes VIH positivos desarrollaban enfermedad asociada al citomegalovirus (CMV) en algún momento de su enfermedad. Característicamente en estos pacientes el CMV afecta a la retina, sistema nervioso central (SNC) y periférico,

pulmones, esófago, colon y glándulas suprarrenales. La polirradiculopatía (PRP) es la manifestación más frecuente de la infección por CMV en el SNC. (10,11)

La afectación ocular por el VIH es frecuente y muy variada. En el segmento anterior, la blefaroconjuntivitis de repetición, los orzuelos, etc., son motivo de consulta en infectados con un buen estado inmunológico. Cuando éste se deteriora, pueden aparecer querato-uveítis por herpes zóster muy severas o abscesos corneales bacterianos o fúngicos de evolución muy torpe.

Pero las afecciones del segmento posterior las más frecuentes y graves en estos enfermos. En los pacientes infectados sin gran deterioro inmunológico, es posible encontrar infecciones oculares clásicas. (6)

Segmento posterior: la retinitis por citomegalovirus (CMV) es la infección intraocular más frecuente en la población VIH positiva. Se reporta una prevalencia de retinitis por CMV entre 5 y 45 % de los pacientes con SIDA. Entre el 2 y 12 % de los casos esta es la primera manifestación de la enfermedad. (5-6)

Existen dos formas básicas de presentación. La clásica con abundantes hemorragias y necrosis en el polo posterior a lo largo de las arcadas vasculares y la forma granular que comienza como un foco periférico que se expande lentamente.(11, 12) Otras retinitis infecciosas frecuentes son producidas por el virus herpes simplex (VHS) en forma de necrosis retiniana aguda, caracterizada por retinitis periférica acompañada de intensa reacción vítrea y del segmento anterior. El virus *Varicella zoster* (VVZ) puede causar el mismo cuadro clínico, así como necrosis retiniana externa progresiva, retinitis rápidamente progresiva asociada con reacción mínima o ausente del vítreo y segmento anterior.20-24 Virus, bacterias, parásitos y hongos producen retinitis y coriorretinitis en asociación generalmente a toma del sistema nervioso central o sistémica. Entre los más citados se encuentran: *Toxoplasma gondii*, *Pneumocystis carinii*, *Treponema pallidum*, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum* y *Aspergillus fumigatus*.

Segmento anterior y anexo: las infecciones por *Molluscum contagiosum*, VHS y VVZ se recogen como las más frecuentes en párpados y córnea. (11-14)

En los enfermos de SIDA, además de infecciones clásicas lo más característico es la aparición de infecciones coriorretinianas por citomegalovirus.

La retinitis por citomegalovirus aparece en el 30% de los pacientes con SIDA, y constituye la infección oportunista retiniana más frecuente y primera causa de pérdida visual y ceguera. La imagen típica en “queso y tomate” corresponde a una necrosis retiniana edematosa con hemorragias en llama que siguen las arcadas vasculares. En ocasiones el paciente puede presentar un cuadro caracterizado por uveítis por reconstitución inmune cuando mejoran sus condiciones inmunológicas al iniciar la triple terapia. (7, 8,9)

La terapia endovenosa con ganciclovir está considerada de primera elección (5), exige un periodo de inducción de 2 a 3 semanas y posteriormente se debe continuar con un mantenimiento que puede durar varias semanas, prolongando la estancia hospitalaria. Actualmente existen alternativas terapéuticas, como la aplicación de ganciclovir intravítreo como medicamento de depósito el cual permite una terapia mas localizada con altas concentraciones de este antiviral intraocular (2,5), sin embargo su alto costo y múltiples efectos secundarios han impedido su difusión en nuestro medio. Sin tratamiento, conduce inmediatamente a la bilaterización y a la ceguera. Responde bien a la

administración intravenosa de foscarnet, Ganciclovir, cidofovir o a la administración oral de Valganciclovir. (9, 10, 11)

El diagnóstico definitivo de la PRP por CMV lo entrega la anatomía patológica que demuestra infiltrados mononucleares, destrucción de axones e inclusión de CMV en las células de Schwamm y en las células epiteliales de la cauda equina y de las raíces nerviosas lumbosacras (11) El cultivo para CMV si bien es altamente específico también es poco sensible(12) Actualmente se aplican técnicas de RCP en SNC que resultan rápidas y confiables, para el caso de la PRP por CMV la RCP otorga una sensibilidad del 92% y una especificidad de 94%; por otro lado, la cuantificación de genomas de CMV en el LCR parece ser el método más idóneo y que probablemente nos permitirá hablar de los pronósticos individuales en las infecciones del SNC por CMV (13)

Definiciones de afectación orgánica por CMV.

Cuadro 3

Enfermedad por CMV	Definición
Retinitis confirmada	<ul style="list-style-type: none"> ● Lesiones oftalmológicas típicas que incluyan áreas blanquecinas con o sin hemorragias y/o zonas blanquecino-grisáceas de necrosis retiniana con o sin hemorragia. La(s) lesión(es) deben tener un borde irregular, apariencia no algodonosa y ser de morfología granular. En caso de existir inflamación vítrea debe ser mínima. La(s) lesión(es) deben ser diagnosticadas por un oftalmólogo experimentado usando un oftalmoscopio indirecto y estar documentadas por una fotografía retiniana.
Probable retinitis	<ul style="list-style-type: none"> ● Lesiones oftalmológicas típicas que incluyan áreas blanquecinas con o sin hemorragias y/o zonas blanquecino-grisáceas de necrosis retiniana con o sin hemorragia. La(s) lesión(es) deben tener un borde irregular, apariencia no algodonosa y ser de morfología granular. En caso de existir inflamación vítrea debe ser mínima. La(s) lesión(es) deben ser diagnosticadas por un oftalmólogo experimentado usando un oftalmoscopio indirecto PERO NO estan documentadas por una fotografía retiniana

	anti-CMV
Neumonitis confirmada	<p>Hipoxemia con infiltrados visibles en la radiografía de tórax o Tc torácico</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Y biopsia tisular o células obtenidas por BAL que demuestren replicación de CMV mediante PCR o bien presencia de cambios citopáticos en células descamativas ● Y ausencia de otros patógenos como posible etiología
Probable neumonitis	<ul style="list-style-type: none"> ● Hipoxemia con infiltrados visibles en la radiografía de tórax o Tc torácico ● Y cultivo positivo para CMV o PCR para CMV positiva en el fluido obtenido por BAL ● Y ausencia de otros patógenos como posible etiología ● Y correcta evolución con tratamiento anti-CMV
Encefalitis confirmada	<ul style="list-style-type: none"> ● Clínica de disfunción neurológica en SNC compatible con encefalitis ● Y detección de replicación de CMV mediante PCR en LCR, o bien cultivo positivo para CMV en LCR, biopsia cerebral que demuestre Antígeno de CMV positiva o visualización de efecto citopático característico.
Probable encefalitis	<ul style="list-style-type: none"> ● Clínica de disfunción neurológica en SNC compatible con encefalitis

	<ul style="list-style-type: none"> ●Y realización de RMN o Tc con contraste que 1) excluyan otros procesos intracraneales (toxoplasmosis, leucoencefalopatía multifocal progresiva, linfoma) como causantes etiológicos y 2) demuestren inflamación periventricular o realce meníngeo. ●Y ausencia de otras posibles etiologías <p>Y presencia de afectación orgánica por CMV en otra localización (ej retinitis, colitis)</p> <ul style="list-style-type: none"> ●Y correcta evolución con tratamiento anti-CMV
<p>Otros síndromes causados por CMV confirmados</p>	<ul style="list-style-type: none"> ●Hepatitis o colangitis: AST/ALT elevados de manera significativa respecto cifras basales Y biopsia tisular con efectos citopáticos típicos ●Radiculomielopatía: Presentación clínica compatible con enfermedad visceral por CMV incluyendo los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> -disminución de los reflejos y fuerza muscular o síndrome congruente con lesión cordonal subaguda (en días o semanas). -mielograma o RMN sin evidencia de compresión medular por una masa pero con evidencia de engrosamiento de las raíces nerviosas más declives de la médula espinal. -cultivo para CMV positivo en el LCR o PCR para CMV positiva en el LCR.

Diagnóstico

Es posible aislar en el laboratorio el CMV en cultivo de tejidos y mediante la inoculación a fibroblastos humanos cultivados, pero no a partir de células epiteliales humanas cultivadas, para ello es necesario transportar con rapidez las muestras refrigeradas a un laboratorio de virología preparado. (1-7)

El aislamiento de CMV se realiza a partir de las muestras de orina, sangre, LCR o tejidos afectados en forma específica por el proceso de la enfermedad (biopsias). Tradicionalmente, el diagnóstico de la infección por CMV se realiza mediante el aislamiento viral en cultivos de fibroblastos humanos, proceso muy largo y laborioso que requiere hasta 30 días. En estos cultivos se necesitan de 1 a 2 semanas para los cambios citológicos ya mencionados anteriormente. Es necesaria la propagación seriada antes de que el virus alcance cantidades elevadas. (13-14) Debido al rápido avance de la medicina es indispensable contar con técnicas que permitan un diagnóstico rápido y preciso para

intervenir adecuadamente en el manejo de pacientes de alto riesgo como embarazadas, trasplantados, enfermos de SIDA y con alteraciones renales sometidos a trasplantes y diálisis, mediante anticuerpos que combinan el aislamiento viral y la inmunofluorescencia indirecta. (21-22)

Quizás se requieran semanas para recuperar e identificar el virus, sin embargo, aunque es posible que la evolución de la citopatología sea lenta, ciertos antígenos virales aparecen con rapidez (horas) en las células inoculadas. El uso de anticuerpos monoclonales de los antígenos iniciales de CMV unidos a preparados de antiglobulina, inoculados, marcados, aplicados en ampollitas cubiertas y centrifugadas, puede permitir la detección rápida y específica del virus.

El diagnóstico serológico se basa en la demostración de una seroconversión simultánea o un cambio serológico importante (cuádruplo o mayor) que refuerza la relación causal del virus y el trastorno clínico. Es posible valorar la serología de CMV mediante la fijación de complemento, inmunofluorescencia y la valoración de inmunoabsorbancia ligada a enzimas (ELISA). Es útil la detección serológica del IgM específica en el CMV para identificar infecciones recientes y esto puede ser demostrado durante la fase aguda de la infección primaria de CMV. La aparición rápida de anticuerpos específicos, fijadores de complemento durante la enfermedad apoya el diagnóstico. (4)

III. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL.

- 3.1.1 Determinar las manifestaciones oculares por CMV en los pacientes VIH positivos con células CD4 menor a 50 ingresados en el servicio de medicina interna del Hospital Roosevelt durante el año 2015

3.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS.

- 3.2.1 Establecer la relación entre uso de tratamiento antirretroviral y la presencia de manifestaciones oculares por Citomegalovirus.
- 3.2.2 Caracterizar clínica y epidemiológicamente a los pacientes con VIH positivo infectados por CMV ocular.
- 3.2.3 Utilizar el oftalmoscopio como herramienta en la detección temprana de CMV ocular realizando fondo de ojo a los pacientes infectados con VIH

IV. MATERIALES Y METODOS

4.1 tipo de estudio:

Estudio Prospectivo Descriptivo de corte transversal.

4.2 Población:

Pacientes que ingresaron al servicio de medicina Interna del Hospital Roosevelt con diagnóstico VIH/SIDA y conteo de células cd4 menor de 50.

4.3 selección y tamaño de muestra:

UNIVERSO 109 pacientes: se toma el total de pacientes durante el periodo del estudio y que cumplían con los criterios de inclusión

4.4 sujeto de estudio:

Paciente ingresado en el hospital Roosevelt con diagnóstico de VIH presentado conteo de células cd4 menor de 50.

4.5 criterios de inclusión:

- a) paciente con diagnóstico clínico de VIH con edad mayor de 12 años
- b) que ingresen en el hospital Roosevelt en el periodo de enero a diciembre del 2015
- c) que presente conteo de células CD4 menor de 50

4.6 criterios de exclusión:

- a) conteo de células CD4 mayor a 51

4.7 Operacionalización de Variables

variable	definición conceptual	definición operacional	tipo de variable	escala de medición	unidad de medida																								
edad	Número de años desde el nacimiento	Dato consignado en papeleta	cuantitativa discreta	Razón	Años																								
Sexo	Condición orgánica que distingue mujer de varón	Dato consignado en papeleta	Cualitativa	Nominal	Femenino Masculino																								
Peso	Fuerza que ejerce un cuerpo sobre un punto de apoyo, originada por la acción del campo gravitatorio local sobre la masa del cuerpo.	Dato consignado en papeleta	Cuantitativa	Ordinal	Mayor de 50kg Menor de 50kg																								
VIH	La infección producida por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) y el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA)	Dato consignado en papeleta y laboratorio	Cualitativa	Nominal	Serología positiva VIH																								
Estadio clínico según CDC	<table border="1"> <tr> <td>A</td> <td>B</td> <td>C</td> </tr> <tr> <td>A1</td> <td></td> <td>B1</td> </tr> <tr> <td>C1</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>A2</td> <td></td> <td>B2</td> </tr> <tr> <td>C2</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>A3</td> <td></td> <td>B3</td> </tr> <tr> <td>C3</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>	A	B	C	A1		B1	C1			A2		B2	C2			A3		B3	C3						Dato consignado en papeleta y laboratorios	Cualitativa	Normal	Conteo CD4
A	B	C																											
A1		B1																											
C1																													
A2		B2																											
C2																													
A3		B3																											
C3																													
CMV ocular	Lesiones oftalmológicas típicas que incluyan áreas blanquecinas con o sin hemorragias y/o zonas blanquecino-grisáceas de necrosis retiniana con o sin hemorragia	ocular	Examen físico y fondo de ojo.	nominal	fondo de ojo positivo fondo de ojo negativo																								

CMV extra ocular	esofagitis, gastritis y colitis por CMV	biopsia	cualitativa	nominal	Positivo Negativo
terapia ARV	TARGA, Efavirenz	Dato consignado en la papeleta	cualitativa	nominal	toma tratamiento no toma tratamiento
CD4	linfocitos circulando por el torrente sanguíneo encargados de la inmunidad	conteo en suero	Cuantitativa discreta	razón	<50 cll
Condición del Paciente al egreso.	Condición física del paciente en momento del estudio	Expediente clínico	Cualitativa	Nominal	Vivo Muerto Contraindicado
Carga viral	Cantidad de VIH en la sangre	Serología	Cuantitativa	Razón	Menor de 10000 copias 10000 a 50000 copias Mayor de 50000 copias
Ganciclovir	Tratamiento antiviral	Dato consignado en la papeleta	Cualitativa	Nominal	Tratamiento IV. O Tratamiento PO.

4.8 instrumentos y procedimientos utilizados para la recolección de información

Se evaluaron diariamente ingresos de pacientes con diagnóstico de VIH/SIDA con un conteo de células CD4 menor de 50. Para ello se utilizó laboratorio de la clínica de enfermedades infecciosas y/o registro reciente de los últimos 6 meses.

Se realizó como parte del examen físico, fondo de ojo. El examen físico consiste en la evaluación sistemática de órganos y sistemas incluyendo constantes vitales, utilizando instrumentos de uso clínico, el fondo de ojo se realizó por parte del servicio de oftalmología, teniendo como colaboradores a los Dr. ^a Judith Pérez y Dr. Amilcar Chávez ya que poseen más experiencia y pericia en el procedimiento.

En base a los hallazgos obtenidos en la evaluación de pacientes, se llenó una boleta de recolección de datos y esta se descarga a una base de Excel.

Se realizan cruces de variables y se interpretan resultados haciendo uso de gráficas y tablas.

4.9. Procedimientos para garantizar aspectos éticos de la investigación

El presente trabajo de investigación se fundamentó en los principios básicos de ética: beneficencia, no maleficencia, respeto por las personas o autonomía y justicia.

Se solicitó la autorización o consentimiento informado a los pacientes que tenían un nivel de conciencia adecuado y si no, a familiares. Cabe señalar que con un número de células menos a 50 cd4 eran muchas las infecciones oportunistas asociadas y entre ellas del SNC.

No hubo negación alguna de los participantes teniendo en cuenta que el fondo de ojo es parte del examen físico que se practica de rutina y el objetivo principal del estudio era su caracterización clínica del CMV ocular en la población guatemalteca.

Se garantizó a los participantes que el uso de la información será únicamente para los fines originales del estudio, previamente mencionados y se mantendrá la confidencialidad de la identidad de los involucrados en el presente informe final presentado ante las autoridades de la Universidad San Carlos de Guatemala y a la institución del Hospital Roosevelt.

4.9 procedimientos de análisis de la información

Durante el proceso de análisis de la información se tomaron en cuenta los objetivos planteados en el estudio.

Los resultados que se obtuvieron demostró que el comportamiento del CMV ocular en la población Guatemalteca es muy parecida a la reportada a nivel global, el fondo de ojo sigue siendo el pilar para la detección precoz de la enfermedad pese a que el paciente

aun no perciba deterioro en su agudeza visual lo que garantiza una intervención terapéutica oportuna.

Los resultados se presentan a continuación en forma de gráficas y tablas analizada en base de datos de Excel,

V. RESULTADOS

Tabla 1. Características demográficas y de hospitalización

Características	Categorías	Frecuencia	Porcentaje
Sexo	Masculino	65	63.7
	Femenino	37	36.3
Edad	Menor de 18 años	1	1.0
	18 a 35 años	45	44.6
	36 a 64 años	55	54.5
Servicio	MC	63	61.8
	MD	34	33.3
	MB	1	1.0
	Emergencia	4	3.9
Días de hospitalización	Mediana (q1, q3)	14 (8, 20)	

Se observa que la mayoría de los pacientes eran masculinos, con edades entre 36 a 65 años, hospitalizados en la Medicina C con una mediana de hospitalización de 14 días.

Tabla 2. Frecuencia de retinitis por CMV

Retinitis por CMV	Frecuencia	%	IC 95%	
Sí	9	8.8%	2.83%	14.82%
No	93	91.2%		

Gráfica 1. Frecuencia de retinitis por CMV

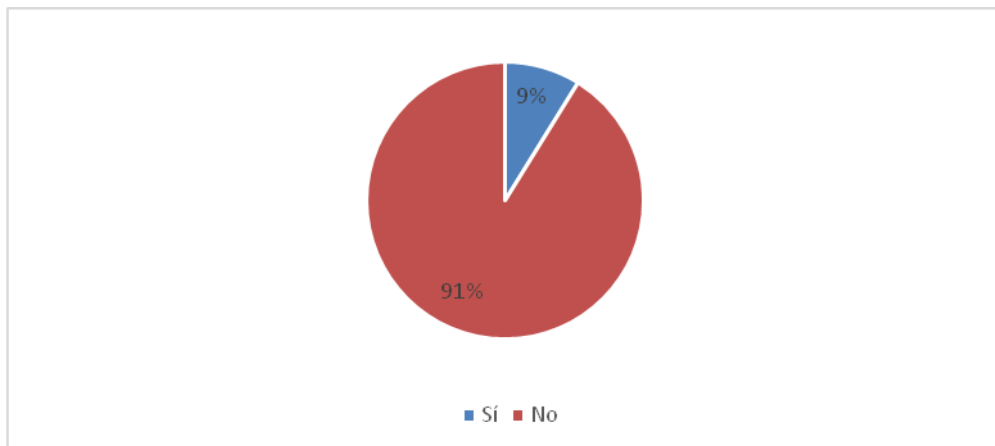


Tabla 3. Estadío clínico de los pacientes

Estadío clínico	Frecuencia	Porcentaje
B	26	25.5
C	76	74.5

La mayoría de los pacientes eran considerados en estadío C por presentar una enfermedad definitoria de SIDA

Gráfica 2. Estadío clínico de los pacientes

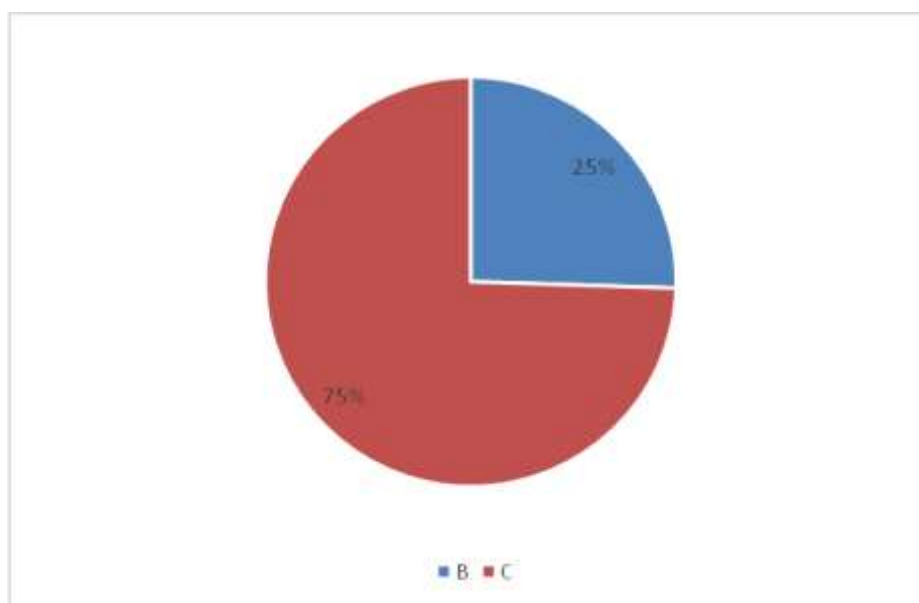


Tabla 4. Características clínicas de los pacientes

Características clínicas		Frecuencia	Porcentaje
Carga viral	Indetectable	1	1.7
	Menos de 1000 copias	2	3.4
	1000 a 10,000 copias	2	3.4
	Más de 10,000 copias	53	91.4
CD4	Mediana (q1, q3)	15 (7, 34)	

En la mayoría de los pacientes la carga viral era mayor a 10000 copias. La mediana de los CD4 era de 15 células.

Gráfica 3. Nivel de CD4

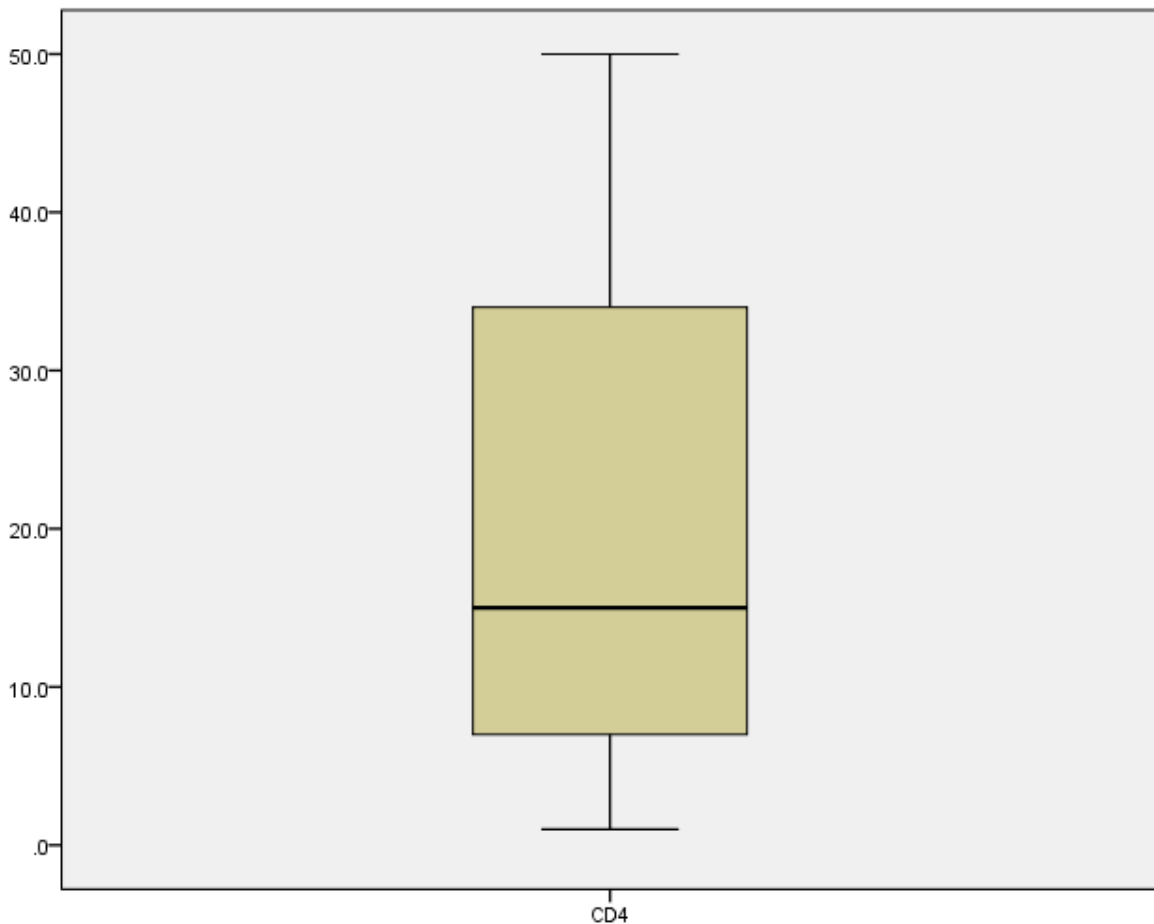


Tabla 5. Diagnóstico de ingreso de los pacientes

Diagnóstico	Frecuencia	%
Toxoplasmosis	18	17.6%
Tb pulmonary	15	14.7%
SDC	13	12.7%
Candidiasis esofágica	10	9.8%
Síndrome de desgaste	10	9.8%
PCP	9	8.8%
SDA	8	7.8%
Criptococosis meníngea	7	6.9%
Varicela zóster	6	5.9%
Histoplasmosis diseminada	5	4.9%
Retinitis por CMV	9	8.8%
Tb diseminada	5	4.9%
ITU	4	3.9%
Neumonía comunitaria	4	3.9%
Neumonía nosocomial	4	3.9%
Depresión	3	2.9%
Alteración de la conciencia	2	2.0%
Anemia	2	2.0%
Bacteremia	2	2.0%
Esofagitis por CMV	2	2.0%
Gastritis crónica	2	2.0%
Hepatopatía	2	2.0%
Herpes genital	2	2.0%
HGIS	2	2.0%
Meningitis bacteriana	2	2.0%
Tb meníngea	2	2.0%
Trastorno psicótico agudo	2	2.0%
Otros	26	25.5%

Los 5 diagnósticos más frecuentes fueron Toxoplasmosis, Tb pulmonar, SDC, Candidiasis esofágica y Síndrome de desgaste.

Tabla 6. Esquema antirretroviral

Antirretrovirales	Frecuencia	Porcentaje
TDF + FTC + EFV	35	34.3
ABC + 3TC + EFV	12	11.8
ABC + DDI + LPV/RTV	6	5.9
TDF + FTC + LPV/RTV	5	4.9
3TC	4	3.9
ABC + 3TC + LPV/RTV	4	3.9
AZT + 3TC + LPV/RTV	1	1.0
TDF + AZT + LPV/RTV	1	1.0
TDF + AZT + RALTEGRAVIR	1	1.0
TDF + FTC + SQV/RTV	1	1.0
Abandono	5	4.9
No ha iniciado TAR	27	26.5

El esquema TAR más frecuente fue TDF FTC y EFV. Una cuarta parte de los pacientes no había iniciado TAR y un 5% estaba en abandono.

Gráfica 4. Esquema antirretroviral

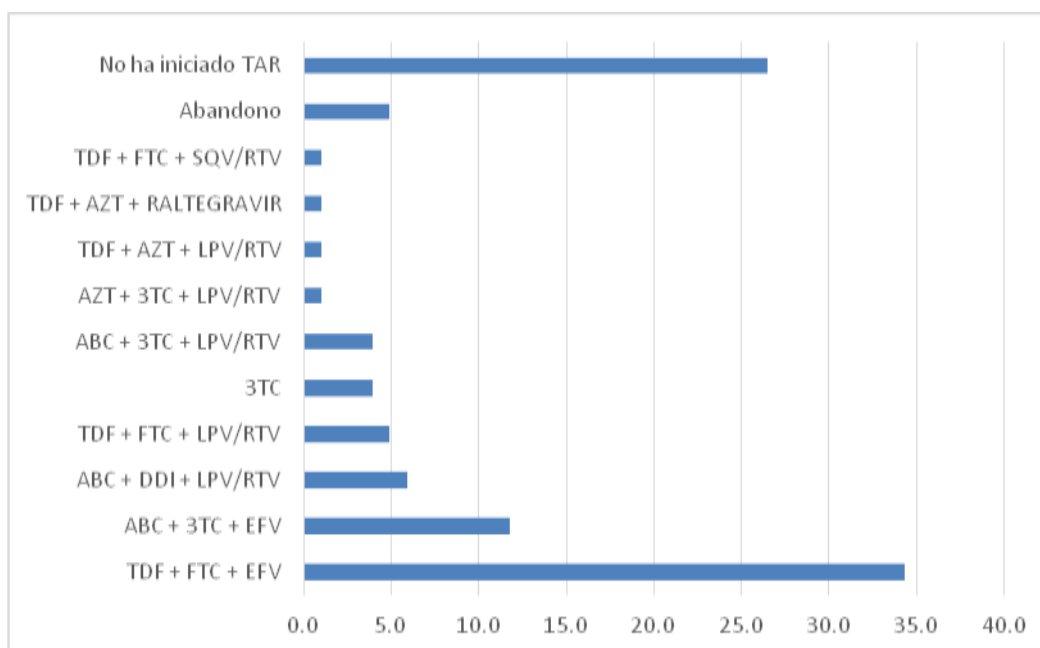


Tabla 7. Tratamiento profiláctico recibido

Profilaxis	Frecuencia	Porcentaje
Azitromicina	9	8.8
Azitromicina + Fluconazol	9	8.8
Fluconazol	1	1.0
TMP SMX	1	1.0
TMP SMX + Azitromicina	30	29.4
TMP SMX + Azitromicina + Fluconazol	48	47.1
Ninguna	4	3.9

La mayoría de los pacientes tenían profilaxis con Azitromicina, de hecho solo el 6% de los pacientes no recibieron Azitromicina.

Gráfica 5. Tratamiento profiláctico recibido

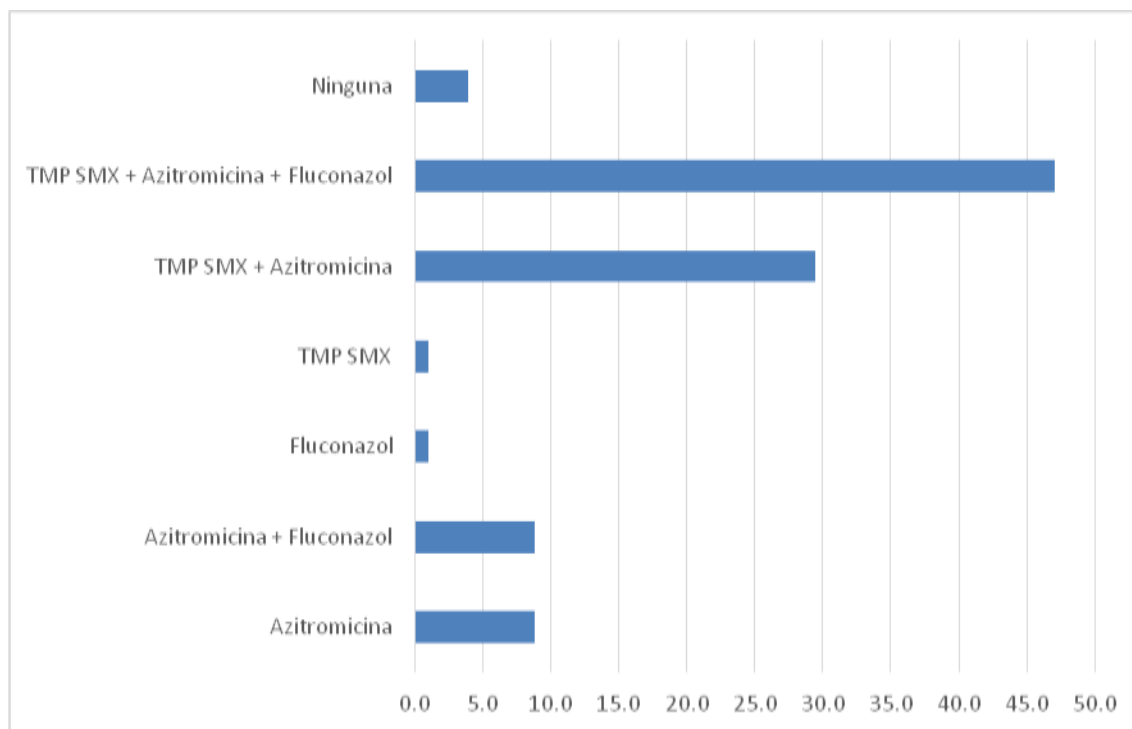


Tabla 8. Relación entre uso de tratamiento antirretroviral y la presencia de manifestaciones oculares por Citomegalovirus

TAR	Retinitis por CMV		Total
	No	Sí	
No	34	2	36
	94.4%	5.6%	100.0%
Sí	59	7	66
	89.4%	10.6%	100.0%

Valor p, Prueba exacta de Fisher = 0.462

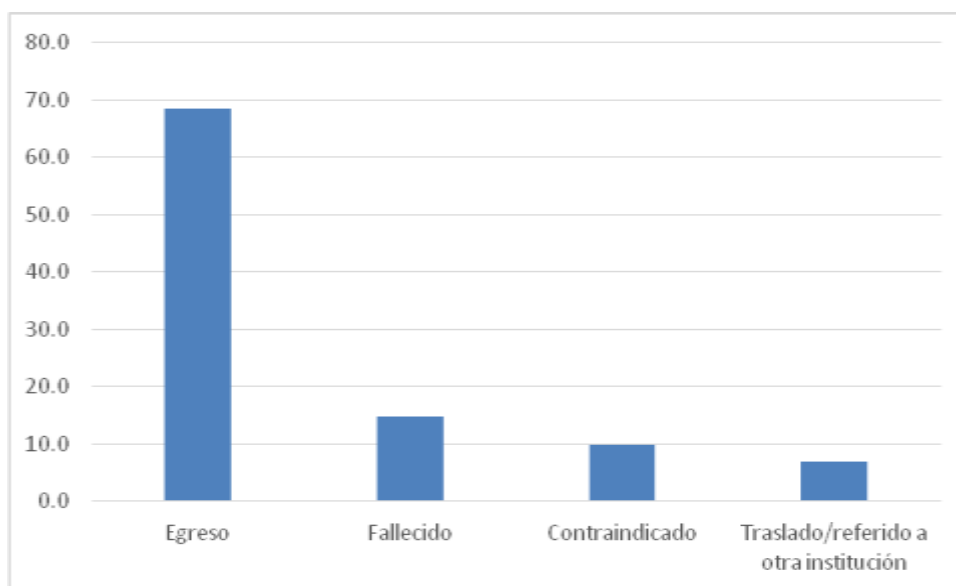
No se encontró asociación entre el uso de TAR y la prevalencia de retinitis por CMV como lo indica el valor p calculado.

Tabla 9. Tipo de egreso del paciente

Tipo de egreso	Frecuencia	Porcentaje
Egreso	70	68.6
Fallecido	15	14.7
Contraindicado	10	9.8
Traslado/referido a otra institución	7	6.9

La mayoría de los pacientes egresaron de forma consensuada y un 15% falleció

Gráfica 6. Tipo de egreso



VI. DISCUSION Y ANALISIS

La infección por el virus de VIH constituye un problema de salud pública importante en la población Guatemalteca desde la década de los 80' cuando se detectó el primer caso en el territorio Nacional, para finales del año 2016 la clínica de enfermedades infecciosas del Hospital Roosevelt tenía en su estadística 3496 pacientes recibiendo tratamiento antirretroviral, cifras que crecen día a día.

Según nuestros resultados, encontramos un número de variables asociadas a la infección oportunista por CMV ocular en pacientes VIH/SIDA las cuales podrían desempeñar un rol importante y significativo no solo por la detección de la enfermedad sino por el retraso en el tratamiento que puede desencadenar en la pérdida irreversible de la agudeza visual del paciente.

En nuestra población, el 8.8% de los pacientes ingresados con un recuento de CD4 menor de 50 presentó CMV ocular, lo cual es muy similar a la incidencia reportada mundialmente.

Se encontró que la mayoría de pacientes tenía carga viral mayor de 10000 copias el principal diagnóstico de ingreso fue Toxoplasmosis cerebral, por lo que fue necesario tratamiento específico y profiláctico, la mayoría de ellos tuvo egreso consensuado, falleciendo el 15% de los pacientes.

Los pacientes con diagnóstico de CMV ocular presentaron conteo de células CD4 por debajo de 40, inclusive uno de ellos presentó un conteo menor de 9.

El 66% de los casos con diagnóstico de CMV ocular recibió previamente tratamiento antirretroviral. Desde la aparición del TARGA, la prevalencia mundial ha disminuido sin embargo en nuestro estudio pudimos comprobar que no influye haber recibido tratamiento previamente, la enfermedad está vinculada al número de células CD4 y carga viral del huésped.

El presente estudio se realiza a una población enferma vulnerable, si bien, el CMV ocular no fue de las primeras 10 causas de enfermedades oportunistas presentes en los pacientes, detectarlo a tiempo significa brindar una solución curativa, básicamente por la importancia que conlleva a la detección temprana para el tratamiento oportuno de la enfermedad se debe implementar un seguimiento expedito mediante fondo de ojo en clínicas de atención primaria como estudio de rutina a pacientes en riesgo de ser portadores de VIH.

6.1 CONCLUSIONES

- 6.1.1 La retinopatía por *Citomegalovirus* es la principal causa de ceguera en pacientes con VIH/SIDA con un conteo menor de 50 CD4, y su incidencia en este estudio fue del 8.9% el cual es similar a lo reportado mundialmente (2-12%)
- 6.1.2 No hubo diferencia estadísticamente significativa entre el uso previo o no de tratamiento antirretroviral de primera o segunda línea en pacientes VIH con diagnóstico de retinitis por CMV.
- 6.1.3 La búsqueda activa mediante fondo de ojo a todo paciente con menos de 50 CD4, puede detectar la enfermedad pese a que no presente manifestaciones oculares mejorando el pronóstico.

6.2 RECOMENDACIONES

- 6.2.1 Fomentar en clínicas de atención primaria el uso del fondo de ojo como herramienta de búsqueda continua de lesiones compatibles con CMV ocular.
- 6.2.2 Capacitar a empleados de la sanidad pública en técnicas correctas para realizar fondo de ojo.
- 6.2.3 Reforzar alianzas con la unidad de oftalmología que favorezcan mejoras en la atención de pacientes con CMV ocular.
- 6.2.4 El VIH es endémico desde la década de los 80's en centro América, la prevención de la enfermedad es fundamental, las campañas de gobierno se deben extender a la población vulnerable.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Scholz, M., *et al.* (2003). Human Cytomegalovirus Retinitis: Pathogenicity, Immune Evasion and Persistence. *Trends in Microbiology*. 11, 171-178.
2. Juarez I. Prevalencia de infección por Citomegalovirus en donadores que asisten al banco de sangre del Hospital General San Juan de Dios. Guatemala: Universidad de San Carlos, (Tesis de Graduación, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia) 2003. 52p.
3. Baumal C, Duker J. Cytomegalovirus retinitis. En:Tasman W. Duane Clinical Ophthalmology user guide. Edición 26 (CD-ROM). Philadelphia: Lippincott Williams; 2004. Capítulo 28a.
4. Robert See, Rao Narsing. Cytomegalovirus retinitis in the era of combined highly active antiretroviral therapy. *Ophthalmol Clin North Am* 2002; 529 – 536.
5. Drew WL. Cytomegalovirus infection in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1992 Feb; 14(2): 608 15.
6. Protocolos Nacionales de Tratamiento de la Infección VIH-SIDA. Revista del Colegio de Médicos y Cirujanos de Guatemala. Noviembre 2001.
- 7.
8. Prevención de la Infecciones Oportunistas en Pacientes Adultos y Adolescentes Infeccionados por el VIH en el Año 2008. Recomendaciones del Grupo de Estudio del Sida (GESIDA)/Plan Nacional sobre el Sida. *Enferm Infec Microbiol Clin* 2008;26:437-64
9. Solans Barri T, Garcia Sanchez J, Carceles Carceles JA, *et al.* Refracción ocular y baja visión. Madrid. Sociedad española de oftalmología, 2003
10. Sanches Salorio M, Diaz-Ilopis M, Benites del Castillo JM, *et al.* Manifestaciones oftalmológicas de las enfermedades generales. Madrid, sociedad española de oftalmología 2001.
11. Trobe JD. Neurology of visión. New York. Oxford University Press, 2001.
12. Hoover DR, Saah AJ, Bacellar H, Phair J, Detels R, Anderson R *et al.* Clinical manifestations of AIDS in the era of Pneumocystitis prophylaxis. *N Eng J Med* 1993; 329: 1922-6.
13. Miller RG, Storey JR, Greco CM. Ganciclovir in the treatment of progressive AIDS-related polyradiculopathy. *Neurology* 1990; 40: 569-74
14. Eidelberg D, Sotrel A, Vogel H, Walker P, Kleefield J, Crumpacker CS. Progressive polyradiculopathy in acquired immune deficiency syndrome. *Neurology* 1986; 36: 912-6.

15. Wolf DG, Spector SA. Diagnosis of human Cytomegalovirus central nervous system disease in AIDS patients by DNA amplification from cerebrospinal fluid. *J Infect* 1992; 166: 1412-5.
16. 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; 5:1069-74.
17. 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; 166:1223-7.
18. Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*. 1998; 338:853-60.
19. Casado JL, Arrizabalaga J, Montes M, Martí-Belda P, Tural C, Pinilla J, 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;13:1497-502
20. 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; 12:613-8.
21. Boffi EI, Amari E, Combescure C, Yerli S, Calmy A, Kaiser L, Hirschel B et al. Clinical relevance of CMV viremia. 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 2009. Montreal (Canada) [Abstract 795].
22. Jabs DA, Van Natta ML, Holbrook JT, Kempen JH, Meinert CL, Davis MD. Longitudinal study of the ocular complications of AIDS: 1. Ocular diagnoses at enrollment. *Ophthalmology*. 2007; 114:780-6.
23. Micol R, Buchy P, Guerrier G, Duong V, Ferradini L, Dousset JP et al. Prevalence, risk factors and impact on outcome of cytomegalovirus replication in serum Cambodian HIV-Infected Patients (2004-2007). *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009; 51:486-91.
24. Erice A, Tierney C, Hirsch M, Caliendo AM, Weinberg A, Kendall A, et al. Cytomegalovirus and Human Immunodeficiency Virus Burden, CMV End-Organ Disease, and Survival in Subjects with advanced HIV Infection (AIDS Clinical Trials Group Protocol 360). *Clin Infect Dis*. 2003; 37:567-578.
25. Wohl DA, Zeng D, Stewart P, Glomb N, Alcorn T, Jones S, et al. Cytomegalovirus viremia, mortality, and end-organ disease among patients with AIDS receiving potent antiretroviral therapies. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005; 38:538-544.

26. Brantsaeter AB, Holberg-Petersen M, Jeansson S, Goplen AK, Bruun JN. CMV quantitative PCR in the diagnosis of CMV disease in patients with HIV-infection - a retrospective autopsy based study. *BMC Infect Dis.* 2007; 7:127.
27. Gossens VJ, Wolffs PF, van Loo IH, Bruggeman CA, Verbon A. CMV DNA levels and CMV gB subtypes in ART-naive HAART-treated patients: a 2 year follow-up study in The Netherlands. *AIDS* 2009, 23: 1425-1429
28. Krungman K, *et al.* *Enfermedades Infecciosas.* 3 ed. México D.F: Editorial Interamericana McGraw-Hill. 1988. (p.639)
29. ONUSIDA. Situación de la epidemia del SIDA [en línea]. Ginebra: ONUSIDA, OMS; 2009. [accesado 30 Nov 2010] Disponible en: <http://www.unaids.org/es/dataanalysis/epidemiology/2009aidsepidemicupdate/>
- 30.
31. Guatemala. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Estadísticas VIH y VIH avanzado Guatemala enero 1984—diciembre 2010. Boletín Centro Nacional de Epidemiología. (Guatemala) [en línea]. 2011. [accesado 28 Mayo 2011].

Permiso del autor

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada "caracterización clínica de manifestaciones oculares por *Citomegalovirus*" para propósitos de consulta académica. Sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la Ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción o comercialización total o parcial