



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
UNIDAD DE POSGRADO

RELACIÓN ENTRE VIREMIA POR CITOMEGALOVIRUS Y
DESARROLLO DE ENFERMEDAD ÓRGANO ESPECÍFICA POR
CITOMEGALOVIRUS EN PACIENTES CON VIH/SIDA DEL
HOSPITAL ALBERTO SABOGAL DURANTE EL PERIODO ENERO
2022 A DICIEMBRE 2022

PRESENTADO POR
EDDIE GIAMPIERE DÍAZ CARRIÓN

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

PARA OPTAR

EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN MEDICINA DE
ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y TROPICALES

ASESOR

DRA. PRISCILA AGUILAR RAMÍREZ

LIMA – PERÚ

2021



**Reconocimiento
CC BY**

El autor permite a otros distribuir, mezclar, ajustar y construir a partir de esta obra, incluso con fines comerciales, siempre que sea reconocida la autoría de la creación original.

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO**

**RELACIÓN ENTRE VIREMIA POR CITOMEGALOVIRUS Y
DESARROLLO DE ENFERMEDAD ÓRGANO ESPECÍFICA POR
CITOMEGALOVIRUS EN PACIENTES CON VIH/SIDA DEL
HOSPITAL ALBERTO SABOGAL DURANTE EL PERIODO
ENERO 2022 A DICIEMBRE 2022**

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

**PARA OPTAR
EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN MEDICINA DE
ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y TROPICALES**

**PRESENTADO POR
EDDIE GIAMPIERE DÍAZ CARRIÓN**

**ASESOR
DRA. PRISCILA AGUILAR RAMÍREZ**

**LIMA, PERÚ
2021**

ÍNDICE

	Págs.
Portada	i
Índice	ii
ABREVIATURAS UTILIZADAS	1
CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	
1.1 Descripción del problema	2
1.2 Formulación del problema	4
1.3 Objetivos	4
1.4 Justificación	5
1.5 Viabilidad y factibilidad	6
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	
2.1 Antecedentes	7
2.2 Bases teóricas	12
2.3 Definiciones de términos básicos	14
CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES	
3.1 Formulación de la hipótesis	18
3.2 Variables y su operacionalización	18
CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA	
4.1 Tipos y diseño	19
4.2 Diseño muestral	19
4.3 Técnicas y procedimiento de recolección de datos	20
4.4 Procesamiento y análisis de datos	21
4.5 Aspectos éticos	21
CRONOGRAMA	22
PRESUPUESTO	23
FUENTES DE INFORMACIÓN	24
ANEXOS	
1. Matriz de consistencia	

CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA

En pacientes infectados por el virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) es primordial realizar el diagnóstico de la infección por el Citomegalovirus humano (CMV) debido a que se ha visto implicado como cofactor de una progresión rápida de la enfermedad por VIH. (1) Además de verse asociado con elevación de biomarcadores inflamatorios y activación inmunitaria. (2). Conllevando de esta manera una significativa morbimortalidad asociada. (3)

En pacientes inmunosuprimidos como los infectados por VIH el proceso diagnóstico basado en la serología es limitado, debido a que la disfunción inmunitaria provocada por el VIH/SIDA puede provocar respuestas serológicas inconsistentes, debido a una deficiente producción de anticuerpos, tanto cuantitativa como cualitativamente. (4)

Se habla de infección por CMV, al estado asintomático, en presencia o no de carga viral detectable. Siendo, la enfermedad órgano específica por CMV (desde ahora EOE por CMV) o enfermedad invasiva por CMV, la replicación viral asociada a sintomatología clínica (manifestaciones clínicas de acuerdo al órgano afectado).

Se cuenta con varios estudios que respaldan la utilidad clínica de las pruebas de reacción en cadena de polimerasa (PCR) en el diagnóstico y seguimiento de la EOE por CMV después de un trasplante de órganos sólidos (TOS). Estos estudios han demostrado que se detectaron mayores cargas de CMV en pacientes con enfermedad sintomática en comparación con aquellos con infección asintomática. Además, se ha propuesto puntos de corte de carga viral que estarían relacionados directamente con enfermedad invasiva por CMV. Con impacto positivo pronóstico del paciente, debido a un tratamiento precoz y oportuno. Pese a que aún no existe un consenso con respecto a un punto de corte único establecido, la mayoría de los estudios encontró valores de carga viral entre las 18 mil y 80 mil copias. (5)

Si bien diversos estudios han examinado la virología y la inmunología de la infección por CMV en postrasplantados, pocos han investigado las características inmunológicas únicas de los pacientes con coinfección por VIH-CMV.

Se tiene documentado que la viremia positiva es un factor predictivo de EOE por CMV y, junto con recuentos bajos de CD4, se encuentra asociada a una mayor mortalidad independientemente de la carga viral de VIH. (6) Un estudio evidenció que sujetos con viremia por CMV detectada mediante la técnica de PCR tenían entre 1,8 y 4,0 veces más probabilidades de morir que aquellos con un resultado negativo, esto incluso después de ajustar otras variables (niveles de carga viral de VIH y recuento de CD4). (7) Es por esto que, de forma similar a lo evidenciado en pacientes postrasplantados, también existen investigaciones que buscan determinar la relación entre la carga viral cuantitativa de CMV en sangre/plasma y el riesgo de desarrollar EOE por CMV en pacientes con VIH/SIDA.

Con el uso masivo de antirretrovirales (ARV) la EOE por CMV está dejando de ser un problema clínico relevante, sin embargo, va apareciendo mayor evidencia del impacto de la infección crónica por CMV. Siendo esto explicado por la activación inmunitaria y la desregulación inmunológica causados por el CMV. (8) Pese al éxito de los ARV, un 5 a 10% de pacientes VIH con un adecuado control virológico presentarán EOE por CMV. Por lo que en estos pacientes también será importante controlar constantemente los niveles de replicación viral de CMV. En el estudio mencionado previamente se encontró que pesar del amplio uso de terapia potente contra el VIH, una proporción significativa de pacientes continuó experimentando progresión de la enfermedad del VIH y la muerte, y se observó que la viremia por CMV era un predictor independiente de muerte. (7)

El Hospital Nacional Alberto Sabogal es un centro de referencia para la atención del VIH, con alrededor de 2 500 pacientes atendidos al año, es por ello que esta investigación pretende obtener una Carga Viral de CMV basal durante el periodo de estudio en estos pacientes y determinar qué relación existe con el desarrollo de EOE por CMV y si existe un umbral sobre el cual se puedan tomar medidas preventivas. De modo que se tomaría una PCR basal a pacientes asintomáticos (adherentes a TAR: tratamiento antirretroviral, VIH debut estables) y una PCR basal (o una segunda PCR si previamente ya contaban con una basal) a cualquier

paciente con VIH/SIDA y pacientes VIH sin criterios de SIDA, con sospecha de EOE por CMV.

Una idea del valor de corte sérico de la carga viral de CMV puede ayudar a los responsables de la formulación de políticas a emprender estrategias de intervención adecuadas anticipadas, de modo que un plan de vigilancia y seguimiento oportunos pueda diseñarse para mantener la carga viral de CMV de pacientes con VIH/SIDA por debajo de dicho valor.

1.2 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

¿Cuál es la relación entre la viremia y el desarrollo de enfermedad órgano específica por Citomegalovirus en pacientes VIH/SIDA del Hospital Alberto Sabogal durante el periodo enero 2022 a diciembre 2022?

1.3 OBJETIVOS

a) Objetivo general

Determinar la relación entre la viremia y el desarrollo de enfermedad órgano específica por Citomegalovirus en pacientes VIH/SIDA del Hospital Alberto Sabogal durante el periodo enero 2022 a diciembre 2022.

b) Objetivos específicos

- Identificar a los pacientes con diagnóstico de VIH/SIDA del Hospital Alberto Sabogal.
- Determinar la carga viral de Citomegalovirus de los pacientes VIH/SIDA del Hospital Alberto Sabogal durante el periodo enero 2022 a diciembre 2022.
- Diagnosticar enfermedad órgano específica por Citomegalovirus en pacientes VIH/SIDA del Hospital Alberto Sabogal durante el periodo enero 2022 a diciembre 2022.

1.4 JUSTIFICACIÓN

Esta investigación tiene por intención beneficiar a los pacientes con diagnóstico de VIH del Hospital Alberto Sabogal (diagnóstico antiguo o reciente), ya que en su primer control en consultorio externo de Infectología no se suele solicitar rutinariamente dentro de su batería de exámenes iniciales la carga viral de CMV que de ser alta nos podría dar algún indicio de infección por este virus. La importancia de tomar este examen radicaría en que una proporción de pacientes podrían cursar asintomáticos en estadios tempranos de infección órgano específica por CMV, como por ejemplo en casos de retinitis por CMV en los que el paciente no refiere alteraciones visuales y al realizar un Fondo de ojo se podrían encontrar alteraciones leves relacionadas con esta enfermedad.

De encontrarse una relación definitiva entre el nivel de viremia y el desarrollo de enfermedad órgano específica por CMV, se obtendría beneficios para pacientes y entidades de salud, pues se iniciaría tratamiento precoz en aquellos pacientes con una carga viral predictora de EOE por CMV y se reduciría la morbimortalidad asociada a esta enfermedad con el consecuente impacto en la reducción de gastos hospitalarios al tratar de forma tardía las complicaciones secundarias a la EOE por CMV.

Se espera que esta investigación obtenga resultados similares a lo encontrado en estudios realizados en otros países (pese a lo heterogéneo de los resultados obtenidos), se defina un punto de corte de carga viral en nuestra población de pacientes VIH y sea reproducible en poblaciones de otros hospitales de Lima y provincias.

1.5 VIABILIDAD Y FACTIBILIDAD

El Hospital Alberto Sabogal cuenta con un Servicio de Enfermedades Infecciosas y Tropicales en donde se atienden continuamente pacientes VIH, además cuenta con un Servicio de Biología Molecular que, dentro de las pruebas diagnósticas que maneja, realiza la medición de carga viral cuantitativa de CMV mediante PCR en tiempo real, por lo que sería viable realizar esta investigación.

En Consultorio de Infectología se atienden unos 2 500 pacientes al año. Por lo que se presume que durante el periodo de investigación se contará con una muestra significativa que nos permita obtener resultados con relevancia estadística.

Además, se conversó con los médicos asistentes y residentes del Servicio de Enfermedades Infecciosas y Tropicales acerca de la investigación que se desea realizar y se cuenta tanto con el interés como con la autorización de los mencionados. Por lo que se pedirá de forma rutinaria la Carga Viral de CMV tanto a los pacientes con VIH atendidos por consultorio externo y Hospitalización de Infectología. De requerirse, se cuenta con estudios complementarios que permitan confirmar la sospecha diagnóstica de EOE por CMV (Estudios de imágenes, endoscópicos, anatomopatológicos, etc.).

Dicho lo anterior, se cuenta con los recursos necesarios para que sea factible realizar esta investigación.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 ANTECEDENTES

Chakraborty A et al., (2015), realizaron un ensayo prospectivo para comprender la distribución y el pronóstico de la EOE asociada a CMV y a su vez determinar un valor de corte estandarizado para la carga viral de CMV en suero asociada con el desarrollo de EOE entre sujetos con VIH/SIDA. Ninguno del 15,8% (63/400) de los sujetos con ADN de CMV indetectable en suero desarrolló EOE por CMV. El 48,0% (162/337) de los sujetos con ADN de CMV detectable en el suero fueron diagnosticados con EOE por CMV. El valor de corte de la carga viral de CMV (expresado en \log_{10} carga viral de CMV) para el desarrollo de EOE por CMV se obtuvo como 5,4 ($P < 0,0001$) y el del desarrollo de EOE diseminada se obtuvo como 6,4 ($P < 0,0001$). Entre sus conclusiones describen el mal pronóstico de la EOE por CMV, como mostraban las tasas de mortalidad más elevadas entre los sujetos con un recuento de CD4 más bajo, y se encontró que los valores de corte específicos tienen un potencial útil para la identificación y el tratamiento de pacientes con VIH/SIDA infectados por CMV de forma oportuna para evitar EOE por CMV entre sujetos de VIH/SIDA. (9)

Mizushima MD et al., (2015), elaboraron un estudio transversal unicéntrico para investigar el valor diagnóstico de la PCR en tiempo real de CMV plasmática para la EOE por CMV en pacientes con infección por VIH. Encontraron que la retinitis por CMV y otras EOE por CMV se diagnosticaron en 23 (5%) y 37 (8%) de los 461 pacientes del estudio, respectivamente. El ADN de CMV fue indetectable (< 185 UI/ml) en 2 pacientes con retinitis por CMV y 1 con encefalitis. Se concluyó que la PCR en plasma tiene un elevado valor diagnóstico tanto para retinitis por CMV como para las demás EOE por CMV en pacientes con infección avanzada por VIH. Un valor de corte de ADN de CMV $\geq 10,086$ UI/ml produce una alta especificidad, mientras que una carga de ADN de CMV indetectable (< 185 UI/ml) probablemente descarta la EOE por CMV. (10)

Hardie D et al., (2013), publicaron un análisis retrospectivo que comparó el rendimiento de los marcadores de reactivación sistémica del CMV, como la carga viral del CMV, en receptores de trasplantes de órganos sólidos, pacientes con neoplasias hematológicas e infección por VIH. Dentro de los resultados se encontró que una carga viral de CMV $> 5 \log_{10}$ copias/ml se asoció fuertemente con una probabilidad significativa de enfermedad. Concluyendo que la carga viral de CMV proporciona una guía consistente para determinar la probabilidad de EOE y es un marcador muy sensible de reactivación de CMV. (11)

Durier N et al., (2013), publicaron un estudio retrospectivo que buscaba investigar la prevalencia y mortalidad asociadas a la viremia por CMV en pacientes tailandeses infectados por el VIH en TAR. En el análisis multivariado, solo el ADN de CMV > 500 copias/ml se asoció significativamente con la mortalidad (HR: 7,28; IC del 95%, 1.32-40,29, $p = 0,023$). No se pudo valorar la asociación entre la viremia por CMV y EOE, ya que solo se diagnosticaron 2 casos durante el período de estudio. Concluyen que la viremia por CMV fue frecuente y encontraron un umbral de ADN del CMV que predijo un aumento de la mortalidad a pesar del inicio del TAR. (12)

El Amari EB et al., (2011), publicaron un ensayo prospectivo que investigó el valor pronóstico de una prueba de ADN de CMV positiva para el desarrollo de EOE por CMV, otros eventos que definen el SIDA y la mortalidad. Se encontró que 368 pacientes (34% de las muestras) tenían ADN de CMV detectable al inicio del estudio, con una mediana de 136 copias/ml. En el análisis multivariado, el ADN de CMV (80 copias/ml) predijo la evolución no sólo hacia EOE por CMV [cociente de riesgo (HR) 12,6; IC del 95% 4,27-37,41], sino también hacia otros eventos definitorios de SIDA (HR 2,6; IC 95% 1,60-4,33) y muerte (HR 1,9; IC 95% 1,10-3,34). Concluyendo que el ADN de CMV cuantitativo plasmático de pacientes infectados por el VIH con recuentos de CD4 ≤ 100 células/mm³ es un predictor de la progresión de la enfermedad por VIH, EOE por CMV y la muerte. (13)

Wohl D et al., (2009), publicaron un ensayo prospectivo que trataba de determinar la asociación de la viremia por CMV con la EOE y la muerte en pacientes con SIDA. La viremia por CMV detectada por cualquiera de los ensayos tendió a aumentar el riesgo de enfermedad por CMV, pero no alcanzó significación estadística. Los sujetos con

PCR de ADN de CMV positivo en plasma tenían un 704% más de riesgo estimado de aparición de EOE (RR = 8,04 con IC del 95%: 0,98; 66,28) ($p = 0,053$); aquellos con una prueba de captura de híbridos de CMV en sangre total positivo tenían un riesgo mayor estimado del 611% (RR = 7,11 con IC del 95%: 0,93; 54,19) ($p = 0,058$). Sin embargo, no se informó la media o el rango de los recuentos de carga viral de CMV detectadas en este grupo de pacientes. Concluyendo la no asociación estadísticamente significativa entre la viremia por CMV y la enfermedad de órganos diana por CMV ya que se diagnosticaron pocos casos de enfermedad por CMV durante el curso del estudio. (7)

Jabs D et al., (2005), desarrollaron un estudio de cohorte prospectivo que buscaba determinar si la carga viral de CMV en sangre podía ser un marcador para detectar CMV resistente. Se evidenció que las cargas detectables de CMV en plasma y leucocitos (> 400 copias/ml y > 400 copias/ 10^6 leucocitos, respectivamente) se asociaron con la progresión de la retinitis por CMV (OR, 6,3; $P < 0,0001$ y OR, 6,6; $P < 0,0001$, respectivamente). Una carga plasmática de CMV detectable en el momento del diagnóstico de retinitis por CMV se asoció con la mortalidad (mediana del tiempo de supervivencia, 13,6 frente a 29,7 meses; $P = 0,007$). Se concluyó que la carga viral de CMV tiene una utilidad clínica limitada, pero podría tener utilidad como herramienta de detección para excluir resistencia. (14)

Erice A et al., (2003), elaboraron un estudio prospectivo que pretendía analizar la EOE por Citomegalovirus en sujetos con infección avanzada por el VIH. Se observó que 21 sujetos (5,2%) desarrollaron EOE por Citomegalovirus (retinitis, 17; colitis, 2; neumonitis, 1; y esofagitis, 1). En el modelo de riesgo proporcional de Cox univariado del riesgo de causa específica de desarrollar EOE por Citomegalovirus, los niveles de ADN de CMV basales en sangre o plasma no se asociaron significativamente con el desarrollo de EOE por Citomegalovirus ($p = 0,23$ y $p = 0,22$, respectivamente). Cuando se analizaron los niveles de ADN de CMV como una covariable dependiente del tiempo, un aumento en el nivel por encima del límite de cuantificación de cualquiera de los ensayos se asoció con un aumento en el riesgo de desarrollar EOE por Citomegalovirus. Finalmente concluyen que, en sujetos con infección avanzada por VIH, la probabilidad de desarrollar EOE por Citomegalovirus es más alta para

aquellos con <50 células CD4/mm³ y $> 10,000$ copias de ARN del VIH/ml de plasma, y esta aumenta aún más si se detecta ADN de CMV en sangre o plasma. (15)

Nokta M et al., (2002), realizaron un estudio prospectivo con el objetivo de determinar el valor predictivo del seguimiento y los valores de referencia de la PCR plasmática cualitativa del CMV para la EOE por CMV en 378 pacientes (158 que progresaron a EOE por CMV y 220 que no desarrollaron enfermedad por CMV). Se encontró que la positividad de la PCR basal fue un factor de riesgo significativo para la progresión de la EOE por CMV (RR, 1,81; IC del 95%, 1,09-3,00). En análisis multivariados, la positividad de la PCR actualizada en el tiempo se asoció fuertemente con la progresión a EOE por CMV (RR, 4,42; IC del 95%, 2,87-6,81). De modo que concluyen que la positividad de PCR basal era un factor de riesgo significativo para la progresión de la enfermedad por CMV en sujetos con SIDA. (16)

Yoshida A et al., (2001), realizaron un estudio prospectivo con la intención de demostrar la utilidad clínica de la PCR en tiempo real para medir la carga de ADN del CMV en el diagnóstico de EOE por CMV. Se encontró que los puntos de corte de 3×10^3 copias/ml en sangre total y 1×10^3 copias/ml en plasma se correlacionaban con la presencia de EOE por CMV (sensibilidad, 93% y 86%; especificidad, 89% y 85%; VPP: valor predictivo positivo, 70% y 63%; y VPN: valor predictivo negativo, 98% y 95%, respectivamente). En pacientes con < 50 CD4/mm³, los VPP aumentaron al 78% y 71%, respectivamente. Concluyeron según estos hallazgos que la carga de ADN de CMV cuantificada con el método descrito es una herramienta útil para el diagnóstico de EOE por CMV y para monitorear la actividad de la enfermedad en pacientes infectados con VIH. (17)

Salmon-Céron D et al., (2000), desarrollaron una Cohorte prospectiva multicéntrica. Se buscó estudiar la historia natural y los factores de riesgo actuales de la EOE por CMV en el contexto de la TAR. Se diagnosticó EOE por CMV en 11 pacientes localizada inicialmente como retinitis, 7; esofagitis, 1; encefalitis, 2; y diseminada, 1. De los pacientes con ADN de CMV en plasma, el 38% desarrolló una enfermedad por CMV mientras que solo el 3% desarrolló enfermedad sin mostrar ADN de CMV en plasma. En los 16 pacientes con ADN de CMV en plasma, la probabilidad acumulada de enfermedad por CMV fue del 33% a los 3 meses (IC del 95%: 9-57),

del 33% a los 4 meses (IC del 95%: 9-57) y del 40% al año (IC 95% 15-66). Tampoco se informó la media o el rango de los recuentos de carga viral de CMV detectadas en este grupo de pacientes. Concluyeron que los marcadores sanguíneos de CMV y el recuento de CD4 $<75/\text{mm}^3$ son factores de riesgo de EOE en pacientes que reciben TAR. Además, el análisis del ADN del CMV en plasma mediante PCR es una herramienta reproducible y estandarizada que podría utilizarse como marcador de decisión para iniciar la terapia preventiva contra el CMV. (18)

Casado J et al., (1999), realizaron un estudio prospectivo multicéntrico que tenía por objetivo evaluar la incidencia y los factores de riesgo de la retinitis por CMV en pacientes infectados por VIH que iniciaron TAR que incluía inhibidores de proteasa. Encontraron que una prueba de PCR para CMV positiva al inicio del tratamiento se asoció significativamente con el desarrollo de EOE (RR, 4,41; IC del 95%, 2,12 a 8,93; P $<0,00001$). Además, informaron que la carga media de CMV fue significativamente mayor en aquellos individuos que desarrollaron retinitis por CMV (3 700 versus 384 copias/ml, P = 0,002). Concluyeron que una prueba de PCR para CMV positiva identifica a los pacientes en tratamiento con mayor riesgo de retinitis por CMV, pero no se asocia con un mayor riesgo de muerte o una peor respuesta a la terapia con inhibidores de la proteasa. (19)

2.2 BASES TEÓRICAS Y DEFINICIÓN DE TÉRMINOS BÁSICOS

a) Citomagalovirus:

CMV es un virus de tipo ADN de doble cadena lineal, relacionado a otros virus incluidos en la familia Herpesviridae, junto con virus Epstein-Barr, herpes simple, varicela-zoster y herpes virus tipo 6, 7 y 8; y perteneciente a la subfamilia de los betaherpesvirus. Es un virus cosmopolita y ubicuo y es el virus más grande que infecta a los seres humanos. La enfermedad varía en seres humanos infectados por CMV, desde ausencia de enfermedad en personas inmunocompetentes e infección congénita en neonatos, hasta síndrome mononucleósico en adultos jóvenes. En receptores de trasplante de pulmón, hígado, riñón y corazón, con tratamiento inmunosupresor, el CMV es causa de gran morbimortalidad. En pacientes con SIDA, CMV es el patógeno viral más común y la retinitis por CMV es

la infección más frecuente que amenaza la vista, incluso en esta era de la terapia antirretroviral activa. (21)

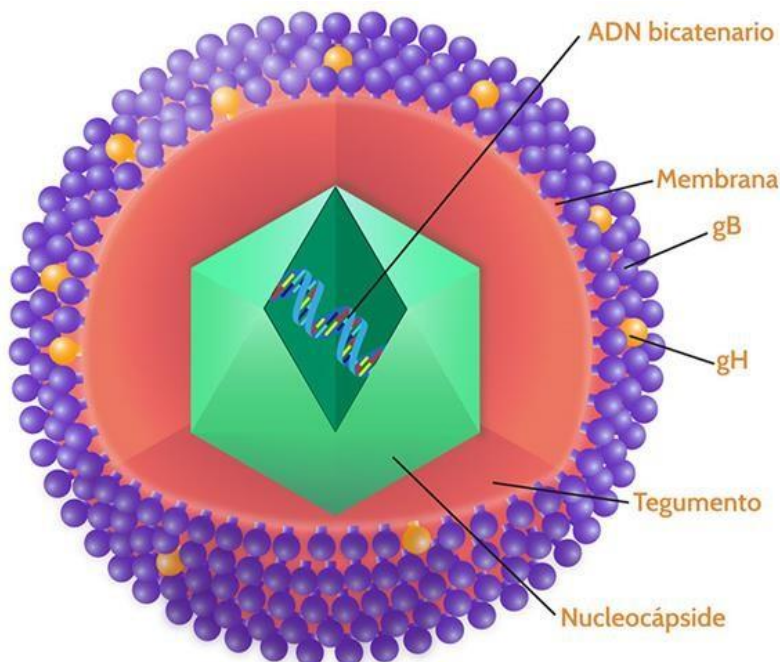


Figura 1: Estructura del Citomegalovirus humano. El virión consta de un núcleo de ADN lineal bicatenario en una nucleocápside icosaédrica, envuelto por una matriz proteica (el tegumento). Estos componentes están encerrados en una envoltura de bicapa lipídica que contiene varias glicoproteínas virales (gB, gH). (20)

La infección es común en todas las poblaciones humanas y alcanza entre el 60% y el 70% en las ciudades de EE. UU. y casi el 100% en algunas partes de África (21). No se tiene información actual de la prevalencia total en nuestro país, sin embargo, un estudio del año 2000 encontró en donantes de sangre del Instituto de Salud del Niño de Lima una prevalencia total del 89.64% (22). Un estudio similar elaborado en la ciudad de Jaén, Cajamarca, encontró una prevalencia total del 98.8%. (23)

La transmisión puede darse por vía horizontal, vertical y durante la infección primaria, reactivación o infección secundaria. Se da por contacto personal directo o indirecto y el individuo infectado será un portador vitalicio del CMV. El virus se encuentra en secreciones a nivel orofaríngeo, de vagina y cérvix, leche materna, semen, orina, heces y sangre. Los portadores excretan el virus por años y se pueden presentar periodos de recurrencia, excreción de forma intermitente o excreción crónica prolongada. Es posible la reinfección por una cepa viral diferente

a la causante de la primoinfección. (24)

b) Infección congénita por citomegalovirus

La infección congénita ocurre cuando la madre adquiere el CMV durante la gestación, existiendo un 40% de riesgo de transmisión al feto. Pese a ello, solo un 10% de los fetos infectados presentarán manifestaciones clínicas. Presentando al nacer: bajo peso, visceromegalias, ictericia, trombopenia con petequias, microcefalia, hidrocefalia, calcificaciones periventriculares y coriorretinitis. La mortalidad es de hasta el 30%, con una tasa significativa de morbilidad por problemas de aprendizaje y sordera neurosensorial en los supervivientes de la enfermedad. (25)

c) Mononucleosis por citomegalovirus

La presentación típica consiste en fiebre prolongada, mialgia y malestar. Menos del 5% de los pacientes presentan ictericia. Casi siempre se observan leucocitos atípicos. El hígado es un sitio principal de afectación con un 70-90% de los pacientes que presentan alteración de las enzimas hepáticas y un 10-38% de los pacientes con hepatoesplenomegalia. Generalmente se observa un compromiso mixto hepatocelular y colestásico. La ALT, AST, bilirrubina total y fosfatasa alcalina suelen estar elevadas dentro de 3 veces el límite superior de lo normal (LSN) y rara vez 5 veces el LSN. La mononucleosis por CMV en pacientes inmunocompetentes tiene un curso benigno y autolimitado generalmente. (26)

d) Infección por citomegalovirus en pacientes con SIDA

La inmunodeficiencia por VIH inhibe la respuesta inmune celular frente a diversos patógenos, incluyendo el CMV. Pacientes con VIH y con un conteo de linfocitos CD4 menor a 100 células/mm³ presentan un riesgo elevado de desarrollar enfermedad órgano terminal por CMV. CMV es la infección oportunista más habitual en pacientes con SIDA; estimándose que un 21-44% de éstos contraían EOE por CMV en la era previa al tratamiento antirretroviral. (21)

En el 85% de los casos, la EOE por CMV fue la retinitis, mientras que este problema comprende <1% observado de la EOE de TOS. Casi todos los pacientes con VIH son seropositivos para CMV antes de la EOE, por lo que la retinitis debe ser

causada por reactivación o reinfección. La mejor profilaxis para la retinitis por CMV es la terapia antirretroviral para mantener el recuento de CD4 por encima de 100 células/mm³ y en consecuencia generar una mejor respuesta inmunitaria frente al CMV. (27)

e) Aproximación diagnóstica

Infección y enfermedad por CMV no son términos sinónimos, entendiéndose que no todo paciente con infección desarrolla enfermedad clínica. Resaltando que la evidencia sugiere que la detección de virus, antígenos o ADN en sangre no significa que el CMV se esté replicando en sangre. A continuación, se definen los siguientes términos:

- Infección por CMV: Aislamiento del virus o la detección de proteínas virales (antígenos) o ácido nucleico en cualquier líquido corporal o muestra de tejido.
- Enfermedad por CMV: Evidencia de infección por CMV con síntomas y signos atribuibles. Esta puede manifestarse tanto como un síndrome viral o como una EOE. La documentación del CMV en el tejido del órgano relevante se puede obtener mediante histopatología, aislamiento del virus, cultivo rápido, inmunohistoquímica o hibridación del ADN. (28)

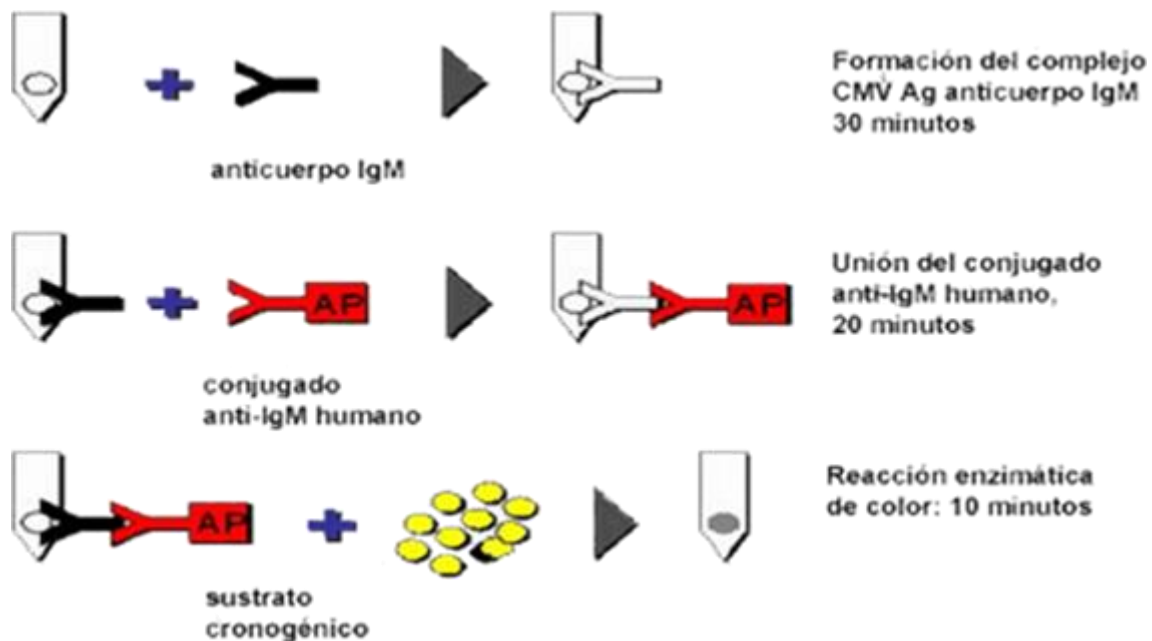


Figura 2: Ensayo inmunoenzimático indirecto de fase sólida: Prueba para la detección cualitativa de anticuerpos IgM contra el CMV en suero o plasma humano (29).

- *Serología:* la serología se realiza principalmente por ELISA para diagnosticar infecciones primarias en individuos inmunocompetentes y para evaluar inmunizaciones previas de mujeres embarazadas y pacientes que se someterán a un trasplante (donante y receptor). La presencia de anticuerpos IgM contra antígenos de CMV, indica una infección aguda por CMV, aparece en las primeras dos semanas, puede durar de 4 a 6 meses y ocasionalmente se eleva durante las reactivaciones. Los anticuerpos IgG comienzan a aumentar a partir de la segunda o tercera semana de infección y, dado que la seropositividad de IgG es de por vida, la medición de estos anticuerpos no es un método fiable para diagnosticar infecciones recientes por CMV. En pacientes inmunosuprimidos, la serología no es un buen marcador de infección activa, porque los títulos de anticuerpos normalmente no aumentan durante la reactivación. Los pacientes graves pueden desarrollar parálisis inmunitaria (anergia), lo que limita su capacidad para producir una respuesta

inmunitaria adecuada. Por tanto, es importante señalar que la serología negativa no puede descartar la infección por CMV. (30)

- *Cultivo*: Con el fin de aislar el virus en cultivo celular, se ha utilizado el cultivo de células de fibroblastos para detectar el efecto citopático típico después de 1 a 6 semanas después de la inoculación. En inmunodeprimidos, un resultado positivo no confirma actividad viral, aunado a la demora del proceso limita esta técnica por lo que ha quedado en desuso. El shell vial o cultivo por centrifugación/amplificación brinda resultados más rápidos debido a que permite detectar por inmunofluorescencia antígenos víricos a las 16 horas de la incubación; teniendo una sensibilidad del 80 % en biopsias y muestras de LBA y del 50 % en sangre.
- *Pruebas de antigenemia de CMV* : Se logra la detección de antígenos con el uso de un anticuerpo monoclonal dirigido a la proteína p65, elevándose desde las primeras horas. Tiene buenos resultados, sobre todo en inmunosuprimidos, y se obtienen resultados en 24 horas. Se pueden dar falsos negativos en pacientes con neutropenia. (31)
- *Pruebas moleculares (PCR)*: El uso de PCR basada en la amplificación de ácidos nucleicos (ADN), sobre todo en los genes IE (“inmediate early”: expresión temprana) y L (“late”: tardía), se ha convertido en la técnica más utilizada para el diagnóstico de esta infección en pacientes inmunosuprimidos. Tiene la ventaja de realizarse en diversos tejidos o fluidos. Las técnicas de tipo cuantitativo permiten detectar elevaciones de carga viral en pacientes de riesgo, seleccionar enfermos candidatos de profilaxis y monitoreo de respuesta al tratamiento.

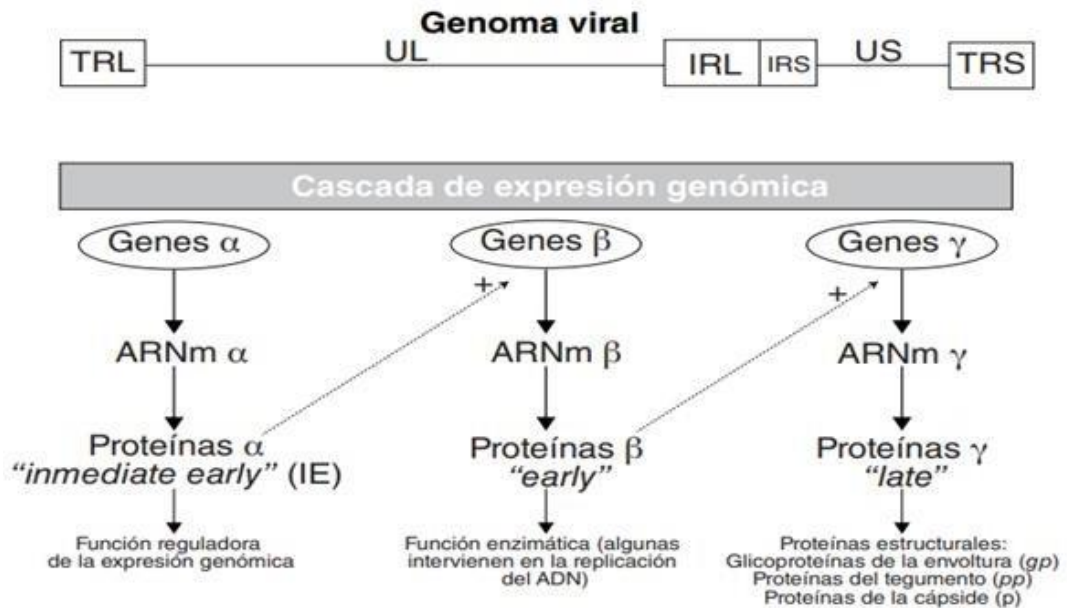


Figura 3: Esquema del genoma de citomegalovirus (CMV) y cascada de expresión genómica. IRL: "internal repeat-long"; IRS: "internal repeat-short"; p: proteínas; pp: fosfoproteínas; TRL: "terminal repeat-long"; TRS: "terminal repeat-short"; UL: "unique long"; US: "unique short" (32).

- *Histopatología:* Es el estándar de referencia para el diagnóstico de la enfermedad por CMV con invasión de tejidos, en donde se observa característicamente agrandamiento celular y nuclear (células citomegálicas) y presencia de inclusiones citoplasmáticas anfófilas a basófilas. La gravedad del cuadro se correlaciona con el grado de afectación histológica. Si bien estos hallazgos histopatológicos son muy característicos, pueden estar presentes características atípicas y sobreagregarse cambios reactivos o inclusiones de otros virus intracelulares. En consecuencia, se puede reforzar el diagnóstico mediante pruebas de hibridación in situ o inmunohistoquímica. (4)

El empleo de la inmunohistoquímica con anticuerpos contra los antígenos de aparición temprana del CMV brinda una mayor sensibilidad que las muestras histopatológicas habituales, sin embargo, le suma complejidad por lo que requiere de personal entrenado. (31)

CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1 FORMULACIÓN DE HIPÓTESIS

Algunos pacientes VIH con niveles de viremia de Citomegalovirus elevados desarrollan infección órgano específica por este virus.

3.2 VARIABLES Y SU OPERACIONALIZACIÓN

Variable	Definición	Tipo por su naturaleza	Indicador	Escala de medición	Categorías y sus valores	Medio de verificación
Viremia por CMV	detección de ADN de CMV en plasma	Cualitativa	Copias/ml	Nominal	Indetectable (<69.7 copias) Detectable (> = 69.7)	Resultado de PCR cuantitativo
EOE por CMV	Enfermedad sintomática que cursa con síntomas generales y específicos (dependerá del órgano afectado)	Cuantitativa	Afectación sistémica de la enfermedad	Ordinal	Leve Moderada Severa	Resultado de estudio histológico del órgano afectado (excepto retina donde el diagnóstico se hace mediante fondo de ojo)

CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

4.1 TIPOS Y DISEÑO

Según la intervención del investigador: Observacional

Según el alcance: Analítico

Según el número de mediciones de las variables de estudio: Transversal

Según el momento de la recolección de datos: Retroprospectivo.

4.2 DISEÑO MUESTRAL

a) Población universo

Pacientes VIH positivos que desarrollarán Enfermedad Órgano Específica por Citomegalovirus.

b) Población de estudio

Pacientes VIH positivos con diagnóstico de Enfermedad Órgano Específica por Citomegalovirus y a los que se les haya realizado la toma de la carga viral de Citomegalovirus, que se atienden en el servicio de infectología del HASS. Pacientes VIH "naive" a los que se les corra toda la batería de exámenes para paciente VIH debut y a los que se les diagnostique posteriormente Enfermedad Órgano Específica por Citomegalovirus. También aquellos pacientes que ingresen al servicio de hospitalización de infectología del HASS para estudio y que sean finalmente diagnosticados con Enfermedad Órgano Específica por Citomegalovirus y cuenten con toma previa de carga viral de Citomegalovirus.

c) Tamaño de la muestra

En el servicio de infectología del HASS se atienden aproximadamente unos 1000 pacientes VIH positivos y mensualmente se captan alrededor de 20 pacientes nuevos. No se cuenta con datos de prevalencia e incidencia de Enfermedad Órgano Específica por Citomegalovirus en esta población. Además, no solo se trabajará en pacientes en los que ya se conozca el diagnóstico previo de Enfermedad Órgano Específica por Citomegalovirus, sino que también se hará seguimiento a aquellos pacientes nuevos que acuden a consultorio y los pacientes que son hospitalizados

para estudio. Debido a esto el tamaño de la muestra se conocerá al término del periodo de seguimiento, tiempo en el que se tendrá información de casos previamente diagnosticados y casos de reciente diagnóstico.

d) Muestreo o selección de la muestra

No se realizará muestreo, ya que se tendrá en cuenta al total de la población de estudio.

e) Criterios de selección

- **Criterios de inclusión**

- VIH positivos.
- Enfermedad Órgano Específica por Citomegalovirus
- Carga Viral de Citomegalovirus

- **Criterios de exclusión**

- Aquellos que no cumplan con los criterios de inclusión

4.3 TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Se realizará registro de datos, como acceso a historias clínicas de pacientes VIH positivos con diagnóstico de Enfermedad Órgano Específica por Citomegalovirus, donde se verificará si cuentan con Carga Viral de Citomegalovirus y la forma de diagnóstico de Enfermedad Órgano Específica por Citomegalovirus (Fondo de ojo, anatomía patológica, etc). Además, se observará casos en tiempo real, ya que a pacientes que acudan a consultorio o sean ingresados a hospitalización para estudio se les realizará la toma de Carga Viral de Citomegalovirus y en casos sospechosos se realizarán pruebas diagnósticas en búsqueda de Enfermedad Órgano Específica por Citomegalovirus.

a) Instrumentos de recolección y medición de variables

Registro de historias Clínicas.

4.4 PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS

Análisis de la información obtenida mediante el registro de historias clínicas.

Tabulación de datos y análisis mediante prueba estadística: Análisis multivariado.

El análisis se realizará mediante Software SPSS y se mostrará los resultados en tablas.

4.5 ASPECTOS ÉTICOS

No existe conflicto de intereses y se cuenta con el permiso del servicio de Infectología del HASS para recolectar los datos.

CRONOGRAMA

Pasos	2022					
	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio
Redacción final del plan de tesis	X					
Aprobación del plan de tesis	X					
Recolección de datos	X					
Procesamiento y análisis de datos	X					
Elaboración del informe		X	X			
Revisión y aprobación de la tesis				X		
Sustentación					X	
Publicación del artículo científico						X

PRESUPUESTO

Concepto	Monto estimado (soles)
Material de escritorio	300.00
Adquisición de software	900.00
Empastado de tesis	300.00
Impresiones	300.00
Logística	200.00
Traslados	500.00
TOTAL	2 500.00

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Kovacs A, Schluter M, Easley K, Demmler G, Shearer W, et al. Cytomegalovirus Infection and HIV-1 Disease Progression in Infants Born To HIV-1 Infected Women. *N Engl J Med*; 341:77-84. [Internet] 1999. Disponible en: 10.1056/NEJM199907083410203
2. Lurain NS, Hanson BA, Hotton AL, et al. The association of human cytomegalovirus with biomarkers of inflammation and immune activation in HIV-1-infected women. *AIDS Res Hum Retrovir*; 2015:22. [Internet] 2015. Disponible en: <https://doi.org/10.1089/aid.2015.0169>
3. Jackson SE, Sedikides GX, Mason GM, Okecha G, Wills MR. Human cytomegalovirus (HCMV)-specific CD4+ T cells are polyfunctional and can respond to HCMV-infected dendritic cells in vitro. *J Virol*; 91:e02128-16. [Internet] 2017. Disponible en: 10.1128 / JVI.02128-16
4. Britt WJ. Beta and Gammaherpesviruses: Cytomegalovirus and Epstein-Barr Virus. In: Engleberg NC, DiRita V, Dermody TS, editors. *Schaechter's mechanisms of microbial disease*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013. p. 436.
5. Razonable RR, Hayden RT. Clinical utility of viral load in management of cytomegalovirus infection after solid organ transplantation. *Clin Microbiol Rev*; 26:703. [Internet] 2013. Disponible en: 10.1128 / CMR.00015-13
6. Perello, R., Vergara, A., Monclus, E. et al. Cytomegalovirus infection in HIV-infected patients in the era of combination antiretroviral therapy. *BMC Infect Dis*; 19:1030. [Internet] 2019. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4643-6>
7. Wohl DA, Zeng D, Stewart P, et al. Cytomegalovirus viremia, mortality, and end-organ disease among patients with AIDS receiving potent antiretroviral

- therapies. *Journal of acquired immune deficiency syndromes*;38(5):538-544. [Internet] 2005. Disponible en: 10.1097 / 01.qai.0000155204.96973.c3
8. Boulougoura A, Sereti I. HIV infection and immune activation: the role of coinfections. *Curr Opin HIV AIDS*; 11:191–200. [Internet] 2016. Disponible en: 10.1097 / COH.0000000000000241
 9. Chakraborty A, Mahapatra T, Mahapatra S, et al. Distribution and determinants of cytomegalovirus induced end organ disease/s among people living with HIV/AIDS in a poor resource setting: observation from India. *PLoS One*; 10(2):e0117466. [Internet] 2015. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0117466>
 10. Mizushima D, Nishikima T, Yashiro S, et al. Diagnostic utility of quantitative plasma cytomegalovirus DNA PCR for cytomegalovirus end-organ diseases in patient with HIV-1 infection. *JAIDS*; 68(2):140-6. [Internet] 2015. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05579-2>
 11. Hardie DR, Korsman SN, Hsiao NY. Cytomegalovirus load in whole blood is more reliable for predicting and assessing CMV disease than pp65 antigenaemia. *J Virol Methods*; 193(1):166–8. [Internet] 2013. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jviromet.2013.06.019>
 12. Durier N, Ananworanich J, Apornpong T, et al. Cytomegalovirus viremia in Thai HIV-infected patients on antiretroviral therapy: prevalence and associated mortality. *Clin. Infect. Dis*; 57(1):147-155. [Internet] 2013. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/cid/cit173>
 13. El Amari EB, Combescure C, Yerly S, et al. Clinical relevance of cytomegalovirus viraemia. *HIV Med*;12(7):394-402. [Internet] 2011. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1468-1293.2010.00900.x>
 14. Jabs DA, Martin BK, Forman MS, et al. Cytomegalovirus (CMV) blood DNA load, CMV retinitis progression, and occurrence of resistant CMV in patients with CMV retinitis. *J Infect Dis*; 192:640-649. [Internet] 2005. Disponible en: 10.1086 / 432012

15. Erice A, Tierney C, Hirsch M, et al. Cytomegalovirus (CMV) and human immunodeficiency virus (HIV) burden, CMV end-organ disease, and survival in subjects with advanced HIV infection (AIDS Clinical Trials Group Protocol 360). *Clin Infect Dis*; 37:567-578. [Internet] 2003. Disponible en: <https://doi.org/10.1086/375843>
16. Nokta MA, Holland F, De Gruttola V, et al. Cytomegalovirus (CMV) polymerase chain reaction profiles in individuals with advanced human immunodeficiency virus infection: relationship to CMV disease. *J Infect Dis*; 185:1717-1722. [Internet] 2002. Disponible en: <https://doi.org/10.1086/340651>
17. Yoshida A, Hitomi S, Fukui T, et al. Diagnosis and monitoring of human cytomegalovirus diseases in patients with human immunodeficiency virus infection by use of a real-time PCR assay. *Clin Infect Dis*; 33:1756-1761. [Internet] 2001. Disponible en: 10.1097 / QAI.0000000000000410
18. Salmon-Ceron D, Mazon M, Chaput S, et al. Plasma cytomegalovirus DNA, pp65 antigenemia, and a low CD4+ cell count remain risk factors for cytomegalovirus disease in patients receiving highly active antiretroviral therapy. *AIDS*; 14:1041-1049. [Internet] 2000. Disponible en: https://journals.lww.com/aidsonline/Fulltext/2000/05260/Plasma_cytomegalovirus_DNA_pp65_antigenaemia_and.17.aspx
19. Casado JL, Arrizabalaga J, Montes M, et al. Incidence and risk factors for developing cytomegalovirus retinitis in HIV-infected patients receiving protease inhibitor therapy. *AIDS*; 13:1497-1502. [Internet] 1999. Disponible en: https://journals.lww.com/aidsonline/Fulltext/1999/08200/Incidence_and_risk_factors_for_developing.9.aspx
20. Crough T, Khanna R. Immunobiology of human cytomegalovirus: from bench to bedside. *Clin Microbiol Rev*; 22:76–98. [Internet] 2009. Disponible en: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/CMR.00034-08>

21. Crumpacker CS. Cytomegalovirus. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Principles and practice of infectious diseases. Philadelphia: Elsevier; 2015. p. 1738-1752.
22. Suasnabar J. Prevalencia de anticuerpos IgG e IgM anti Citomegalovirus en donantes de sangre del Instituto de Salud del Niño enero – marzo del 2000 [Tesis para optar el título de Licenciado]. Perú. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. 2000.
23. Tincho E. Prevalencia de Citomegalovirus en donantes de sangre en el Hospital General de Jaén enero-febrero, 2019 [Tesis para optar el título de Licenciado]. Perú. Universidad Nacional de Jaén. 2019. Disponible en: <http://repositorio.unj.edu.pe/handle/UNJ/112>
24. Vargas M. Virología médica. 2a ed. Bogotá: Manual moderno; 2016.
25. Toor A, Jabs DA. Cytomegalovirus. In: Zierhut M, Pavesio C, Ohno S, editors. Intraocular inflammation. Berlin: Springer; 2016. p. 1138.
26. Fakhreddine A, Frenette C, Konijeti G. A Practical Review of Cytomegalovirus in Gastroenterology and Hepatology. Gastroenterology Research and Practice; 2019:6156581. [Internet] 2019. Disponible en: 10.1155 / 2019/6156581
27. Griffiths P, Baraniak I, Reeves M. The pathogenesis of human cytomegalovirus. The Journal of Pathology; 235(2):288–297. [Internet] 2015. Disponible en: 10.1002 / ruta.4437
28. Ljungman P, Boeckh M, Hirsch H. Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant patients for use in clinical trials. Clinical Infectious Diseases; 64(1):87–91. [Internet] 2017. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/cid/ciw668>
29. Impulsora Asea. Pruebas de anticuerpos contra Citomegalovirus [Internet]. Disponible en: https://impulsoraasea.com/mod_productos/cmvigmp.php
30. Chou S. Newer methods for diagnosis of cytomegalovirus infection. Rev Infect

Dis;12(Suppl. 7):S727–S736. [Internet] 1990. Disponible en: 10.1093 / clinids / 12.supplement_7.s727

31. Tinoco I, Caro N, Rodríguez C. Infecciones por el virus de Epstein-Barr y citomegalovirus. *Medicine*;11(50):2954-64. [Internet] 2014. Disponible en: 10.1016/S0304-5412(14)70722-X

32. Sanbonmatsu S, Pérez M y Navarro J.M. Infección por Citomegalovirus humano. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*; 32(Supl 1):15-22. [Internet] 2014. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0213005X14701454?via%3Dihub>

ANEXOS

1. Matriz de consistencia

Título	Pregunta de Investigación	Objetivos	Hipótesis	Tipo y diseño de estudio	Población de estudio y procesamiento de datos	Instrumento de recolección
<p>RELACIÓN DE VIREMIA Y DESARROLLO DE ENFERMEDAD DE ÓRGANO ESPECÍFICA POR CITOMEGALOVIRUS EN PACIENTES VIH DEL HOSPITAL ALBERTO SABOGAL</p>	<p>¿Cuál es la relación entre la viremia y el desarrollo de enfermedad de órgano específica por Citomegalovirus en pacientes VIH del Hospital Alberto Sabogal durante el periodo octubre 2019 a septiembre 2020?</p>	<p>Objetivo general</p> <p>Determinar la relación entre la viremia y el desarrollo de enfermedad de órgano específica por Citomegalovirus en pacientes VIH del Hospital Alberto Sabogal durante el periodo octubre 2019 a septiembre 2020.</p>	<p>Hipótesis general</p> <p>Algunos pacientes VIH con niveles elevados de viremia de Citomegalovirus desarrollan infección de órgano específica por Citomegalovirus.</p>	<p>Observación Analítica Longitudinal Ambispectiva</p>	<p>Pacientes VIH diagnosticados con Enfermedad de Órgano Específica por Citomegalovirus y que cuentan con carga viral de Citomegalovirus.</p>	<p>Registro de historias Clínicas.</p>
		<p>Objetivos específicos</p> <p>Identificar a los pacientes VIH del Hospital Alberto Sabogal.</p> <p>Determinar la carga viral de Citomegalovirus de los pacientes VIH del Hospital Alberto Sabogal durante el periodo octubre 2019 a septiembre 2020.</p> <p>Diagnosticar enfermedad de órgano específica por Citomegalovirus en pacientes VIH del Hospital Alberto Sabogal durante el periodo Enero 2020 a Diciembre 2021.</p>	<p>Hipótesis específicas</p>			

