

Lesiones oculares predictoras de conteo de linfocitos CD4 < 200 cel/ml en pacientes infectados por VIH

Ocular lesions predictive of CD4 lymphocyte count < 200 cells / ml in HIV-infected patients

Angélica Victoria García Tello*; Rosa Adrianzén de Casusol

Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Trujillo, Calle Salaverry s/n, Trujillo, Perú.

* Autor correspondiente: avgt007@gmail.com (A. García)

RESUMEN

El objetivo del estudio fue determinar lesiones oculares predictoras de conteo de linfocitos CD4 < 200 cél/ml en pacientes infectados por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). Se estudiaron 150 personas mayores de 18 años infectadas con VIH, identificándose el número y tipo de lesiones oculares y la medición de linfocitos CD4 en sangre. Se utilizó el análisis de regresión logística para determinar las lesiones oculares predictoras de conteo de linfocitos CD4 < 200cél/ml. La edad promedio fue $32,5 \pm 9,87$ años, el 64 % fueron varones. El 50% se encontraba en estadio SIDA. Hubo diferencia significativa en el número de lesiones entre el grupo SIDA y no SIDA. Las lesiones más frecuentes fueron: microangiopatía conjuntival (36,7%), blefaritis anterior (23,3%), ojo seco (14 %), conjuntivitis aguda (6 %), microangiopatía retiniana (4,7 %) y meibonitis (2%). Las lesiones predictoras de conteo de linfocitos CD4 < 200cél/ml en pacientes infectados por VIH fueron: microangiopatía retiniana (OR = 6,9), ojo seco (OR = 2,2) y blefaritis anterior (OR = 1,7).

Palabras clave: SIDA; VIH; lesiones oculares; linfocitos CD4+

ABSTRACT

The objective of this study was to determine ocular lesions as predictors of CD4 < 200 cells/mm³ in HIV-infected patients. We evaluated 150 HIV-positive patients, older than 18, identifying number and type of ocular lesions and CD4 cells count in blood. The logistic regression was used to determine ocular lesions as predictors of CD4 < 200 cells/mm³ in HIV-infected patients. The average age was 32.5 ± 9.87 years, 64% were men. 50 % were on AIDS stage. There was significant difference in the number of lesions of AIDS patient group against with non-AIDS group. The most frequent ocular lesions were: conjunctival microvasculopathy (36.7%), anterior blepharitis (23.3%), dry eye (14 %), acute conjunctivitis (6 %), retinal microvasculopathy (4.7 %) and meibomitis (2 %). The predictor lesions of CD4 < 200cells /mm³ in HIV-infected patients were retinal microvasculopathy (OR = 6.9), dry eye (OR = 2.2) and anterior blepharitis (OR = 1.7).

Keywords: HIV/AIDS; ocular lesions; CD4+ T cells,

1. INTRODUCCIÓN

El año 1981, el Centro para el Control y Prevención de las Enfermedades de Estados Unidos de Norteamérica (CDC) reportó por primera vez una serie de 5 casos de hombres homosexuales hospitalizados en Los Ángeles con neumonía por *Pneumocystis carinii*, infecciones por citomegalovirus (CMV) y candidiasis, marcando así el inicio de la epidemia del Síndrome de la Inmunodeficiencia Humana Adquirida (SIDA) (CDC, 1981); aproximadamente 77,3 millones de personas han sido infectadas por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) y la infección ha cobrado 35,4 millones de vidas en el mundo; habiéndose reportado 36,9 millones de personas que viven con el VIH (PVVS) en el 2017 (UNAIDS, 2018). El Perú no es ajeno a este problema mundial, desde el inicio de la epidemia en el año 1983 (Ministerio de Salud del Perú, 2013), hasta fines del 2017, se han reportado 157,481 casos de PVVS (Ministerio de Salud del Perú, 2018) y en la región La Libertad, del 2011 al 2017, 1986 casos (Gerencia Regional de Salud La Libertad, 2018).

La infección por el VIH y la consecuente activación del sistema inmune afectan las estructuras del globo ocular y sus anexos (Urban et al, 2014; Flores y Dauby, 2017; Williams et al, 2017); 3 de cada 4 PVVS desarrollan alguna complicación ocular en el curso de la infección, éstas pueden ser vistas desde los estadios tempranos de la infección y presentarse desde formas mínimas totalmente asintomáticas hasta manifestaciones como dolor

intenso y/o pérdida de la visión; en algunas oportunidades se constituyen en la manifestación inicial o única de la infección (Biswas, 2001; Schaftenaar, 2016; Sujani, 2016; Tsen et al, 2017).

Las lesiones pueden ser de origen infeccioso o no infeccioso, tienden a desarrollarse más frecuentemente conforme se incrementa la inmunodeficiencia (Kim et al, 2015; Sujani, 2016; Aderman, 2018). Más del 50% de PVVS presentan lesiones en los anexos y segmento anterior, siendo las más frecuentes: el herpes zoster oftálmico, sarcoma de Kaposi, molusco contagioso, microangiopatía conjuntival, blefaritis, conjuntivitis, queratitis bacteriana o viral, ojo seco, uveítis anterior (Becker y Becker, 2014; Schaftenaar et al, 2014; Labh et al, 2016). En cuanto al segmento posterior las manifestaciones comúnmente observadas son la microangiopatía retiniana y la retinitis por CMV, esta última es la principal causa de ceguera en el SIDA (Chiotan et al, 2014; Gogri et al, 2014).

En el monitoreo clínico y la determinación del estado inmunológico de la persona infectada por VIH se utiliza el conteo de los linfocitos CD4 en sangre, siendo catalogado como estadio SIDA cuando el conteo es menor de 200 cél./ml (CDC, 1992), sin embargo; las técnicas de conteo son altamente costosas y no están fácilmente disponibles en lugares donde hay carencias de recursos económicos, debiéndose buscar otras alternativas, particularmente basadas en ciertas manifestaciones clínicas de fácil observación por el médico.

Algunos estudios han relacionado la cantidad de linfocitos CD4 con las manifestaciones oculares en pacientes infectados por VIH, encontrándose relación inversa entre el conteo de linfocitos CD4 y la incidencia y severidad de lesiones oculares. Así, la microangiopatía retiniana es frecuente con recuento de CD4 menor de 100 cél/ml; mientras que las infecciones oculares oportunistas, tales como la retinitis por CMV se presentan cuando los niveles de CD4 caen por debajo de 50 cél/ml; concluyendo que éstas pueden ser buenos indicadores clínicos para predecir y reflejar el estado inmunológico de estos pacientes (Kumar et al, 2011; Kim et al, 2012; Morjaria et al, 2014).

La frecuencia y el tipo de lesiones oculares varía entre los diferentes países, así en estudios realizados en países en desarrollo, se ha reportado menor prevalencia de retinitis por VIH y por CMV, que en los desarrollados y mayor prevalencia de complicaciones oculares por toxoplasmosis, tuberculosis, herpes zoster oftálmico (London et al, 2010; Pathai et al, 2011; Schaftenaar et al, 2014), por lo tanto; los tipos de lesiones oculares útiles para predecir inmunodeficiencia podrían variar de una población a otra; siendo necesario estudiar distintas poblaciones, entre las cuales estarían las personas infectadas por VIH que acuden al Hospital Regional Docente de Trujillo.

El presente estudio se realizó con el propósito de determinar las lesiones oculares predictoras de conteo de linfocitos CD4 < 200 cél/ml en pacientes infectados por VIH atendidos en el Hospital Regional Docente de Trujillo.

2. MATERIALES Y MÉTODOS

La población estudiada estuvo conformada por 150 pacientes atendidos en el Consultorio de Medicina Interna para pacientes infectados por VIH del Hospital Regional Docente de Trujillo, de octubre del 2008 a setiembre del 2009.

Criterios de inclusión:

- Edad mayor a 18 años de edad
- Ambos sexos
- Diagnóstico serológico de infección por VIH (ELISA y/o Western Blot o Inmunofluorescencia indirecta)
- Tener resultado de conteo de linfocitos CD4 en sangre
- Tener reporte de examen oftalmológico
- Aceptación para participar en el estudio.

Criterios de exclusión:

- Diagnóstico indeterminado para VIH.
- Estar recibiendo terapia antiretroviral de gran actividad (TARGA).
- Haber presentado lesiones oculares anteriores al diagnóstico de infección por VIH.
- Presencia de complicaciones neuro-oftalmológicas.
- Historia de diabetes mellitus, hipertensión arterial.

Diseño razonado de la muestra

Unidad de análisis: Paciente con infección por el HIV

Tamaño de la muestra: Dado el tipo de estudio y la delimitación del problema, el tamaño muestral considerado corresponde al mismo de la población de estudio.

Composición de la muestra: estuvo conformada por dos grupos:

- Pacientes con número de linfocitos CD4+ ≥ 200 cel/ml: n= 75.
- Pacientes con número de linfocitos CD4+ < 200 cel/ml: n= 75.

Procedimiento:

Todos los casos fueron evaluados por la investigadora en los consultorios de Medicina Interna para pacientes infectados por VIH y posteriormente por un equipo de oftalmólogos en el Instituto Regional de Oftalmología “Javier Servat Univazo”.

Se aplicó el protocolo de anamnesis, examen oftalmológico e indicación de la extracción de las muestras sanguíneas para el conteo de linfocitos CD4 en sangre. Las muestras fueron procesadas en el Laboratorio de Virología del Instituto Nacional de Salud, contando los linfocitos CD4 mediante Citometría de Flujo utilizando el equipo SACS Count TM.

Procesamiento y análisis de datos

Colección de datos: Se realizó en un formato ad-hoc, que incluía datos sobre:

- Edad en años.
- Sexo: varón, mujer.
- Número de linfocitos CD4 por ml.
- Tipo de lesiones oculares.

Estos fueron almacenados en formato electrónico ad hoc.

Descripción de la población estudiada mediante las variables: edad, sexo, frecuencia de lesiones oculares y conteo de linfocitos CD4 en sangre < 200 en sangre.

Identificación de variables predictoras:

Inicialmente se realizó un análisis exploratorio para identificar aquellas lesiones cuya frecuencia entre pacientes con conteo de linfocitos CD4 < 200 cél/ml sea significativamente diferente a la encontrada en pacientes con conteo de linfocitos CD4 ≥ 200 cél/ml; mediante análisis cruzado de las variables: Tipo de lesión ocular y linfocitos CD4 < 200 cél/ml; para obtener la significancia estadística se usó el test chi al cuadrado.

Se preseleccionaron las variables teniendo en cuenta el valor $p < 0,25$, valor que se utiliza como criterio de screening para estudios como el presente (Silva, 1995).

Estas variables fueron sometidas a un análisis de Regresión Logística, utilizando el procedimiento de las significaciones sucesivas (Doménech, 1999), que consiste en los siguientes pasos:

- Ajuste del modelo con todas las variables preseleccionadas anteriormente.
- Identificación de aquellas variables cuyos coeficientes son significativamente diferentes de 0, para ello se utilizó el test de Wald en cada paso.
- Ajuste del modelo con aquellas variables que cumplieron el criterio mencionado en el paso anterior.

Estas variables se utilizaron para calcular la probabilidad de la presencia de linfocitos CD4 en sangre < 200 cél./ml mediante una función logística.

Definición operacional

Estadío SIDA: Catalogado como tal, cuando el conteo de linfocitos CD4 fue menor de 200 cél/ml.

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La muestra en estudio estuvo constituida por 96 varones y 54 mujeres. La edad promedio fue $32,49 \pm 9.8$ años y estuvo comprendida entre los 18 y 67 años, datos similares a los que se reporta en las población de PVVS a nivel nacional (Ministerio de Salud del Perú, 2018). EL 50% de PVVS se encontró en estadío SIDA.

Tabla 1. Características de 150 pacientes infectados con VIH según estadio SIDA. Hospital Regional Docente de Trujillo.

Variable	Estadio SIDA		valor p ^a
	SI	NO	
Sexo: n (%)			
Femenino	21 (28,0%)	33 (44,0%)	0,04
Masculino	54 (72,0%)	42 (56,6%)	
Edad			
Media (Desviación típica)	34,37 (10,37)	30,61(9,02)	0,22
Grupos de edad en años: n (%)			
18 a 29	27 (36,0)	39 (52,0)	0,04
30 a más	48 (64,0)	36 (48,0)	
Lesiones oculares: n (%)			
NO	22 (29,3)	32 (42,7)	0,08
SI	53 (70,7)	43 (57,3)	
Lesiones en segmento anterior: n (%)			
NO	26 (34,7)	33 (44,0)	0,24
SI	49 (65,3)	42 (56,0)	
Lesiones en segmento posterior: n (%)			
NO	65 (86,7)	74 (98,7)	0,005
SI	10 (13,3)	01 (01,3)	

^a SPSS V.20, prueba chi al cuadrado para establecer diferencias de frecuencias relativas.

Se aprecia diferencia, estadísticamente significativa, entre las frecuencias de varones y mujeres y también entre los grupos de edad; de igual manera es clara la mayor frecuencia de lesiones oculares en el segmento posterior en el grupo de personas con SIDA en comparación a la de quienes no están en dicho estadio, hallazgos similares a encontrados por Kim et al (2015).

Al igual que en la literatura revisada donde se reporta presencia de lesiones oculares en 63 a 68,5% de pacientes (Sudharshan et al, 2013; Tsen et al, 2018) se encontró que 96 pacientes (64%) las presentaron; por otro lado, Sharew y Azage (2015) reportan sólo 25,7% con lesiones oculares, probablemente debido a que a diferencia de nosotros incluyeron a pacientes que se encontraban recibiendo terapia antiretroviral.

Hubo pacientes que presentaron más de una lesión ocular tal como reportan Sudharshan et al (2013). Los pacientes con conteo de linfocitos CD4 < 200 cél/ml tuvieron mayor frecuencia de presencia de 2 y 3 lesiones (Tabla 2)

Tabla 2. Distribución de frecuencia de lesiones oculares en 150 pacientes infectados con VIH según estadio SIDA. Hospital Regional Docente de Trujillo.

Variable	Estadio SIDA		valor p ^a
	SI	NO	
Número de lesiones: n (%)			
0	22 (29,3%)	32 (42,7%)	0,04
1	25 (33,3%)	30 (40,0%)	
2	24 (32,0%)	12 (16,0%)	
3	04 (05,3%)	01 (01,3%)	

^a SPSS V.20, prueba chi al cuadrado para establecer diferencias de frecuencias relativas.

Tabla 3. Distribución de frecuencias de lesiones oculares en 150 pacientes infectadas con VIH. Hospital Regional Docente de Trujillo.

Lesión	Número	Porcentaje
Microangiopatía conjuntival	55	36,7
Blefaritis anterior	35	23,3
Ojo seco	21	14,0
Conjuntivitis aguda	9	6,0
Microangiopatía retiniana	7	4,7
Meibonitis	3	2,0
Cicatriz retiniana	2	1,3
Necrosis retiniana progresiva externa por virus herpes zoster	1	0,7
Chalazion	1	0,7
Dacriocistitis	1	0,7
Retinocoroiditis inactiva por toxoplasma	1	0,7
Retinitis por citomegalovirus	1	0,7
Uveitis anterior crónica	1	0,7
Papiloma	1	0,7

En total se identificaron 14 tipos de lesiones oculares, cuyas frecuencias fluctuaron del 0,7% al 36,7%, siendo las más frecuentes las pertenecientes a anexos y segmento anterior; lesiones que también han sido descritas por Labh et al (2016); Bekele et al (2013). Este hallazgo puede deberse a que las lesiones de los anexos y segmento anterior se presentan en cualquier estadio de la infección, como demuestra el estudio de Singalavaniya et al (2018) que no encontraron asociación de la presencia de estas lesiones y el nivel de CD4 al igual que lo encontrado en este estudio (Tabla N°4).

Tabla 4. Distribución de frecuencias de lesiones oculares en anexos y segmento anterior del ojo según estadio SIDA. Hospital Regional Docente de Trujillo.

Variable	Estadio SIDA		valor p^a
	SI	NO	
Microangiopatía conjuntival: n (%)			
NO	46 (61,3)	49 (65,3)	0,61
SI	29 (38,7)	26 (34,7)	
Blefaritis anterior: n (%)			
NO	54 (72,0)	61 (81,3)	0,17
SI	21 (28,0)	14 (18,7)	
Conjuntivitis aguda: n (%)			
NO	70 (93,3)	71 (94,7)	0,73
SI	05 (06,7)	04 (05,3)	
Meibonitis: n (%)			
NO	74 (98,7)	73 (97,3)	0,34
SI	01 (01,3)	02 (02,7)	
Chalazion: n (%)			
NO	75 (100)	74 (98,7)	0,31
SI	00 (00,0)	01 (01,3)	
Dacriocistitis: n (%)			
NO	75 (100)	74 (98,7)	0,31
SI	00 (00,0)	01 (01,3)	
Ojo seco: n (%)			

Variable	Estadio SIDA		valor p^a
	SI	NO	
NO	61 (81,3)	68 (90,7)	0,10
SI	14 (18,7)	07 (09,3)	
Papiloma: n (%)			
NO	74 (98,7)	75 (100)	0,31
SI	01 (01,3)	00 (00,0)	
Uveítis anterior crónica: n (%)			
NO	74 (98,7)	75 (100)	0,31
SI	01 (01,3)	00 (00,0)	

^a SPSS V.20, prueba chi al cuadrado para establecer diferencias de frecuencias relativas.

Si bien, no hay diferencia estadística significativa entre las frecuencias de las lesiones ubicadas en los anexos y segmento anterior del ojo; para efectos del análisis multivariado ingresaron al estudio la blefaritis y el ojo seco, por tener $p < 0,25$ (Silva, 1995).

Las lesiones más frecuentes de los anexos y segmento anterior fueron la microangiopatía conjuntival, blefaritis anterior y el ojo seco, hallazgos que coinciden con los encontrados por Bekele et al (2013); Singalavaniya et al (2018). Los mecanismos de base para la ocurrencia de estas lesiones están relacionados con la alteración de la respuesta inmunológica; así, la microangiopatía conjuntival se debería probablemente a la disrupción del flujo sanguíneo por depósito de complejos inmunes mediados por VIH, incremento de la viscosidad del plasma, niveles anormalmente elevados de fibrinógeno (Ali et al, 2007). El ojo seco se debería a una posible anomalía autoinmune en la producción de lágrimas asociada a la infiltración linfocítica y eventual destrucción de los acinos y los conductos de la glándula lacrimal (Nizamuddin et al, 2018; Singalavaniya et al, 2018). La patogénesis de la blefaritis en personas inmunodeficientes puede deberse a que tienen disminución de la habilidad para controlar la flora normal o cambios complejos que pueden suceder en las glándulas cutáneas de los párpados cuando se produce inmunosupresión (Friedlaender et al, 1980)

Tabla 5. Distribución de frecuencias de lesiones oculares en segmento posterior del ojo según estadio SIDA. Hospital Regional Docente de Trujillo.

Variable	Estadio SIDA		valor p^a
	SI	NO	
Microangiopatía retiniana: n (%)			
NO	69(92,0)	74 (98,7)	0,05
SI	06 (08,0)	01 (01,3)	
Retinocoroiditis inactiva por toxoplasma: n (%)			
NO	74 (98,7)	75 (100)	0,31
SI	01 (01,3)	00 (00,0)	
Necrosis retiniana progresiva externa por virus herpes zoster: n (%)			
NO	74 (98,7)	75 (100)	0,31
SI	01 (01,3)	00 (00,0)	
Retinitis por citomegalovirus: n (%)			
NO	74 (98,7)	75 (100)	0,31
SI	01 (01,3)	00 (00,0)	
Cicatriz retiniana: n (%)			
NO	73 (97,3)	75 (100)	0,15
SI	02 (02,7)	00 (00,0)	

^a SPSS V.20, prueba chi al cuadrado para establecer diferencias de frecuencias relativas.

La microangiopatía retiniana fue la lesión más frecuente entre las lesiones de segmento posterior, hallazgo similar a lo reportado por Pavana et al (2012); Gogri et al (2014) y Sharma et al (2018); ésta se presenta en personas con CD4 bajo (Nishijima et al, 2015); sus resultados histológicos muestran daño de microvasos,

pérdida de pericitos, microaneurismas, engrosamiento de las paredes vasculares, hinchazón de las células endoteliales y engrosamiento de la membrana basal vascular. Se han propuesto varias hipótesis para explicar su patogénesis como que sería por inmunocomplejos, daño directo del VIH sobre el endotelio vascular retiniano y anormalidades del flujo sanguíneo en los vasos (Holland, 2008; Iwasaki et al, 2013).

Tabla 6. Lesiones oculares predictoras de estadio SIDA en pacientes infectados por VIH. Hospital Regional Docente de Trujillo^a

VARIABLES	B	Wald	Sig.	Exp(B)
Ojo seco	0,791	2,474	0,116	2,205
Blefaritis anterior	0,549	1,886	0,170	1,731
Microangiopatía retiniana	1,941	3,116	0,078	6,965
Constante	-0,308	2,283	0,131	0,735

^a SPSS V.20. Modelo de regresión logística binaria, para identificar variables predictoras.

A partir de este modelo, utilizando los valores del coeficiente para cada una de las variables y el valor para la constante, se puede calcular la probabilidad que un paciente pueda tener CD4 < 200 cél/ml según la presencia o ausencia de las lesiones oculares consideradas en el modelo; dicha probabilidad se calcula mediante la siguiente función logística:

$$P(Y = 1) = 1 / (1 + \exp(-(-0,308) - (1,94x1) - (0,79x2) - (0,549x3))) \quad (1)$$

Donde: “P (Y = 1)” significa probabilidad de CD4 < 200 cél/ml.

x1 es microangiopatía retiniana.

x2 es ojo seco.

x3 es blefaritis anterior.

Cuando alguna de las variables está presente se reemplaza por el valor “1” y cuando está ausente con el valor “0” (esto debido a que en el análisis se ha utilizado dicha categorización).

Ejemplo: Se plantean dos situaciones:

- En el grupo de pacientes infectados con VIH, se tiene un paciente en quien no están presentes la microangiopatía retiniana, ojo seco ni blefaritis anterior; la probabilidad que tenga CD4 < 200 cél/ml es:

$$P(Y = 1) = 1 / (1 + \exp(-(-0,308) - 1,941(0) - 0,791(0) - 0,549(0)))$$

$$P(Y = 1) = 0,42$$

- En otro caso en el cual se tiene un paciente en quien sí están presentes microangiopatía retiniana, ojo seco y blefaritis anterior; la probabilidad que tenga CD4 < 200 cél/ml es:

$$P(Y = 1) = 1 / (1 + \exp(-(-0,308) - 1,941(1) - 0,791(1) - 0,549(1)))$$

$$P(Y = 1) = 0,95$$

Del total de lesiones oculares, luego del análisis estadístico respectivo, se observó que la microangiopatía retiniana, el ojo seco y la blefaritis anterior son las lesiones que están más asociadas con linfocitos CD4 < 200 cél/ml; y según los resultados del análisis de regresión logística resultaron ser predictoras de la presencia de linfocitos CD4 < 200 cél/ml (estadio SIDA). El valor de la capacidad predictora de tales lesiones se aprecia cuando se calcula la probabilidad de presentar linfocitos CD4 < 200 cél/ml al estar presentes dichas lesiones en un paciente; en este caso particular, utilizando la función logística pertinente, la probabilidad se incrementa hasta el 95%.

4. CONCLUSIONES

Teniendo en cuenta los resultados de este estudio se concluye que la microangiopatía retiniana, el ojo seco y la blefaritis anterior, son lesiones oculares predictoras de conteo de linfocitos CD4 < 200 cél/ml en sangre.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Aderman, C.; Gorovoy, I.; Chao, D.; Bloomer, M.; Obeid, A.; Stewart, J. 2018. Cryptococcal choroiditis in advanced AIDS with clinicopathologic correlation. *American Journal of Ophthalmology Case Reports*, 10:51-54.
- Ali, R.; Kim, J.; Henderson, B. 2007. Adnexal and Anterior Segment Manifestations of HIV/AIDS. *International Ophthalmology Clinics*, 47: 15–32.
- Becker, K.; Becker, N. 2014. Ocular manifestations seen in HIV. *Disease-a-Month*, 60:268–275.
- Bekele, S.; Gelaw, Y.; Tessema, F. 2013. Ocular manifestation of HIV/AIDS and correlation with CD4+ cells count among adult HIV/AIDS patients in Jimma town, Ethiopia: a cross sectional study. *BMC Ophthalmology*, 13:20-25.
- Biswas, J. 2001. Acquired Immunodeficiency Syndrome and the Eye. *Journal of the Association of Physicians of India*, 49: 551-557
- Center for Disease Control and Prevention (CDC). 1981. Pneumocystis Pneumonia - Los Angeles. *MMWR*, 30:1-3.
- Center for Disease Control and Prevention (CDC). 1992. 1993 Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR*, 41:1-19
- Chiotan, C.; Serban, R.; Comacel, C.; Cioboata, M.; Anghelie, A. 2014. Posterior Segment ocular Manifestations of HIV/AIDS patients. *Journal of Medicine and Life*, 7:399-402
- Doménech, J. 1999. Análisis Multivariante: Modelos de regresión. Construcción de un modelo de regresión logística. Segunda Edición. Editorial Gráficos SIGNO S.A. Barcelona, España:
- Flores, M.; Dauby, N. 2017. Eye compartmentalization of HIV replication and cataract risk in HIV-infected patients. *AIDS*, 31:2024–2025.
- Friedlaender, M.; Masi, R.; Osumoto, M.; Smolin, G.; Ammann, A. 1980. Ocular microbial flora in immunodeficient patients. *Archives of Ophthalmology*, 98:1211-1213
- Gerencia Regional de Salud La Libertad. Oficina de Epidemiología. 2018. Boletín Renace 2018 – Semana N° 40. Disponible en: <http://www.diresalalibertad.gob.pe/boletines-semanales/>
- Gogri, P.; Misra, S.; Kothari, R.; Bhandari, A.; Gidwani, H. 2014. Ophthalmic Manifestations of HIV Patients in a Rural Area of Western Maharashtra, India. *International Scholarly Research Notices*, 2014:1–8.
- Holland, G. 2008. AIDS and Ophthalmology: The First Quarter Century. *American Journal of Ophthalmology*, 145:397–408.e1.
- Iwasaki, Y.; Yamamoto, N.; Kawaguchi, T.; Ozaki, N.; Tomita, M.; Ajisawa, A.; Murakami, K. 2013. Human immunodeficiency virus-related retinal microangiopathy and systemic cytomegalovirus disease association. *Japanese Journal of Ophthalmology*, 57:372–378.
- Kim, S.; Park, S.; Yu, H.; Kim, N.; Jang, H.; Oh, M. 2012. Ocular Manifestations of Acquired Immunodeficiency Syndrome in Korea. *Journal of Korean Medical Science*, 27:542-546.
- Kim, Y.; Sun, H.; Kim, T.; Kang, K.; Lee, S. 2015. Ocular Manifestations of Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Korean Journal of Ophthalmology*, 29:241-248.
- Kumar, P.; Vats, D.; Mishra, S.; Makkar, A.; Banarji, A.; Patyal, S.; Guronadh, V. 2011. CD4 counts: a strong indicator of retinal and ocular lesions in HIV disease. *Medical Journal Armed Forces India*, 67:354–357.
- Labh, R.; Chaudhary, M.; Shah, D. 2016. Eye changes among HIV positive patients on antiretroviral therapy in Nepal. *Nepalese Journal of Ophthalmology*, 8:62
- London, N.; Shukla, D.; Heiden, D.; Rathinam, S.; Arevalo, J.; Cunningham, E. 2010. HIV/AIDS in the Developing World. *International Ophthalmology Clinics*, 50:201–218.

- Ministerio de Salud del Perú. Dirección General de Epidemiología. 2013. Análisis de la Situación Epidemiológica del VIH/SIDA en el Perú - 2013. 1º edición. Lima: JF Grafic EIRL. Disponible en: <http://www.dge.gob.pe/portal/docs/ASISVIH2013.pdf>.
- Ministerio de Salud del Perú. Dirección General de Epidemiología. 2018. Situación epidemiológica del VIH-SIDA en el Perú. Boletín mensual julio 2018. Disponible en: http://www.dge.gob.pe/portal/docs/vigilancia/vih/Boletin_2018/julio.pdf.
- Morjaria, R.; Sood, V.; Manavi, K.; Denniston, A.; Palmer, H. 2014. Lowering the limit: reducing the CD4 T-cell threshold for ophthalmic screening in patients with HIV in an ethnically diverse UK population. *Clinical Ophthalmology*, 2014:2029-2034.
- Nishijima, T.; Yashiro, S.; Teruya, K.; Kikuchi, Y.; Katai, N.; Oka, S.; Gatanaga, H. 2015. Routine Eye Screening by an Ophthalmologist Is Clinically Useful for HIV-1-Infected Patients with CD4 Count Less than 200 / μ L. *PLoS One*, 10:e0136747.
- Nizamuddin, I.; Koulen, P.; McArthur, C. 2018. Contribution of HIV Infection, AIDS, and Antiretroviral Therapy to Exocrine Pathogenesis in Salivary and Lacrimal Glands. *International Journal of Molecular Sciences*, 19:1-23.
- Pathai, S.; Gilbert, C.; Weiss, H.; McNally, M.; Lawn, S. 2011. Differing spectrum of HIV-associated ophthalmic disease among patients starting antiretroviral therapy in India and South Africa. *Tropical Medicine and International Health*, 16:356-359.
- Pavana, K.; Kavitha, C.; Dada, P.; Balasubramanya, S. 2012. Ocular Manifestations in Patients with HIV Infection/AIDS who were Referred from the ART Centre, Hassan, Karnataka, India. *Journal of Clinical & Diagnostic Research*, 6:1756-1760.
- Schaftenaar E.; Meenken C.; Baarsma G.; Khosa N.; Luijendijk A.; McIntyre J.; Osterhaus A.; Verjans G.; Peters R. 2016. Uveitis is predominantly of infectious origin in a high HIV and TB prevalence setting in rural South Africa. *British Journal of Ophthalmology*, 100:1312-6.
- Schaftenaar, E.; van Gorp, E.; Meenken, C.; Osterhaus, A.; Remeijer, L.; Struthers, H.; Peters, R. 2014. Ocular infections in sub-Saharan Africa in the context of high HIV prevalence. *Tropical Medicine & International Health*, 19:1003–1014.
- Sharew, G.; Azage, M. 2015. Predictors of HIV/AIDS Related Ocular Manifestations among HIV/AIDS Patients in Felege Hiwot Referral Hospital, Northwest Ethiopia. *Journal of Ophthalmology*, 2015:1–7.
- Sharma, M.; Chauhan, A.; Sharma, G.; Chauhan, V. 2018. Ocular manifestations in patients attending antiretroviral therapy centre at a tertiary care hospital in Himachal Pradesh, India. *Indian Journal of Medical Research*, 147:496-500
- Silva, L. 1995. Excursión a la regresión logística en ciencias de la salud. Ediciones Díaz de Santos, S.A. Madrid, España.
- Singalavanija, T.; Ausayakhun, S.; Tangmonkongvoragul, C. 2018. Anterior segment and external ocular disorders associated with HIV infections in the era of HAART in Chiang Mai University Hospital, a prospective descriptive cross sectional study. *PLoS ONE*, 13:e0193161.
- Sudharshan, S.; Kaleemunnisha, S.; Banu, A.; Shrikrishna, S.; George, A.; Babu, B.; Devaleenal, B.; Kumarasamy, N.; Biswas, J. 2013. Ocular lesions in 1,000 consecutive HIV-positive patients in India: a long-term study. *Journal of Ophthalmic Inflammation and Infection*, 3:1-7.
- Sujani, B. 2016. Incidence of ocular manifestations in HIV infected patients: a study in a teaching hospital in Telangana. *Indian Journal of Clinical and Experimental Ophthalmology*, 2:217-220.
- Tsen, C.; Chen, S.; Chen, Y.; Sheu, S. 2017. Uveitis as an initial manifestation of acquired immunodeficiency syndrome. *International Journal of STD & AIDS*, 28:1224–1228.
- Tsen, C.; Chen, Y.; Wu, K.; Tsai, H.; Chen, Y.; Lee, Y.; Sheu, S. 2018. Ocular Manifestations of Human Immunodeficiency Virus Infection at a Tertiary Referral Center in Taiwan. *Ocular Immunology and Inflammation*, 2018:1-6.
- UNAIDS. 2018. Global HIV & AIDS statistics — 2018 fact sheet. Disponible en: <http://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>.
- Urban, B.; Bakunowicz, A.; Michalczyk, M. 2014. Immune Recovery Uveitis: Pathogenesis, Clinical Symptoms, and Treatment. *Mediators of Inflammation*, 2014:1–10.

Williams-Wietzikoski, C. A.; So, I.; Bull, M.; Samleerat, T.; Pathanapitton, K.; Kunavisarut, P.; Sirirungsi, W. 2017. Genetic analyses of HIV env associated with uveitis in antiretroviral-naive individuals. *AIDS*, 31:1825–1830.