

Pérdida de capa de fibras nerviosas del nervio óptico en pacientes VIH positivo y patrones comparativos en una serie de casos en Bucaramanga, Colombia¹

Loss of nerve fiber layer in HIV positive patients and comparative patterns in a series of cases in Bucaramanga, Colombia

Germán Alberto Hernández Durán²

Resumen

Objetivo: el objetivo de este estudio fue realizar una descripción de las características clínico-imagenológicas de la neuropatía óptica asociada al Virus de Inmunodeficiencia Humana, para poder identificar si está presente dentro de nuestra población; ya que no existen datos estadísticos sobre la frecuencia de esta patología a nivel regional (1, 2). **Materiales y métodos:** para lograr el objetivo se realizó un estudio descriptivo transversal de una serie clínica de 23 pacientes, a quienes se les midió el grosor de la capa de fibras del nervio óptico, mediante la tecnología OCT (Tomografía Óptica de Coherencia); a cada paciente se le realizaron tres tomas y se escogió la de mayor confiabilidad. **Resultados:** en cuanto a la variable carga viral, se encontró que con menor carga se presenta mayor grosor de capa de fibras. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas para la hora seis en ojo derecho, y para las horas seis y doce en ojo izquierdo. En los grosores evidenciados en la muestra, se observó una clara disminución en los cuadrantes inferior y superior, específicamente en la hora siete y en la once; esta diferencia fue estadísticamente significativa en la hora siete. **Conclusiones:** el patrón de adelgazamiento de la capa de fibras nerviosas en pacientes con VIH positivo sin SIDA y en tratamiento antiretroviral tipo HAART muestra un adelgazamiento focalizado estadísticamente significativo en las horas siete y once; en la hora siete es mayor. También evidencia que existe una correlación entre la carga viral y el adelgazamiento de la capa de fibras: a menor capa de fibras, mayor carga viral.

Palabras clave: *capa de fibras nerviosas, Virus de Inmunodeficiencia Humana, Tomógrafo Óptico de Coherencia.*

Abstract

Objective: The objective of this study is to conduct a description of the features of optic neuropathy associated with Human Immunodeficiency Virus in relation to their possible incidence within

¹ Correspondencia: german7622@gmail.com.

² Oftalmólogo de la Universidad Industrial de Santander. Fundación Oftalmológica de Santander, Facultad de Salud, Escuela de Medicina, Bucaramanga, Colombia.

our population, regarding that there is no data in our population in terms of frequency of this pathology (1,2). Methodology: Descriptive cross-sectional study of a clinical series of patients infected with human immunodeficiency virus, but AIDS, and the thickness of optic nerve's layer of fibers studied with OCT technology (optical coherence tomography), patients were cited once captured. OCT was performed by the same observer, by taking 3 shots and picking the one with better reliability. Patients were given personally to the Ophthalmologic Foundation of Santander to conduct the review called OCT (optical coherence tomography). Results: In terms of viral load variable, we found a clear correlation in which validates the hypothesis that lower viral load means a thicker layer of fibers finding statistically significant differences for the 6 hours in right eye and 12 and 6 hours in left eye. Comparison between the known nomogram of fiber layer thickness for the population of Bucaramanga, Santander and thickness found in our sample, we note a clear decrease in the upper and lower quadrants, specifically in 7 hours and 11 hours, being more important in 7 hours, showing statistically significant differences. Conclusions: The pattern of thinning of the nerve fiber layer in HIV positive patients without AIDS, and antiretroviral treatment type HAART, showed a statistically significant thinning targeted at 7 hours and 11 hours, being higher in first. Viral load figures have a direct relation with loss fiber layer, showing a statistically significant difference for the 6 and 12 hours.

Keywords: *fiber layer, Human Immunodeficiency Virus, Optical Coherence Tomography.*

Introducción

El daño ocular y la pérdida axonal en la neuropatía óptica se presenta con un porcentaje aproximado de un 40%, comparativamente con una población de individuos sanos. No existe ningún patrón descrito sobre esta pérdida, como sí lo podemos encontrar en el caso del glaucoma, que es una patología de gran incidencia y prevalencia y con repercusión en la salud pública, o en el caso del Virus de Inmunodeficiencia Humana. En el glaucoma, la pérdida de capa de fibras nerviosas en la cabeza del nervio óptico sigue un patrón conocido, que se produce de forma consecutiva y en el siguiente orden: daño inferior, superior, nasal y temporal, según el ojo afectado (1, 2, 3).

Posterior a este daño descrito, encontramos una serie de cambios que se caracterizan por hipertrofia de los tabiques nerviosos interfasciculares a nivel retiniano y del nervio óptico, y se observa una retina aparentemente sana, libre de exudados y micro hemorragias.

Éstos últimos síntomas mencionados son la manifestación de la microangiopatía retiniana presente en el Virus de Inmunodeficiencia Humana, que es la causa mas frecuente de daño retiniano no asociado a neuroretinitis infecciosa secundaria (4, 5).

Es importante anotar que, según la literatura, no se ha encontrado evidencia alguna de un daño directo del virus sobre el nervio óptico; este hallazgo es clave en cuanto a la posibilidad de demostrar un daño de predominio citotóxico dependiente de una actividad aumentada de la microglia (6, 7, 8). Por lo anterior, es posible expresar la necesidad de realizar un estudio que determine la presencia o ausencia de esta patología en nuestra población, y no en poblaciones foráneas, y, si es posible, que evidencie la forma y el contexto clínico en el cual se manifiesta (9, 10).

La utilidad de la evaluación de la pérdida de capa de fibras relacionada con la neuropatía óptica asociada al Virus de Inmunodeficiencia

Humana radica, por un lado, en la ausencia de datos de nuestra población sobre la frecuencia en la incidencia de esta patología y en el hecho de que en la literatura no se mencione ningún patrón específico para esta pérdida de capa de fibras, el cual sería útil para la identificación temprana de la enfermedad (11, 12, 13). Por otro lado, la calidad visual de los pacientes puede verse directamente afectada por esta pérdida de capa de fibras, la cual puede estar relacionada con la manera como se controle la enfermedad de base, lo que puede, a su vez, generar una alerta para mantener estándares de tratamiento más oportunos. Teniendo en cuenta que estamos hablando de daños irreversibles a nivel del nervio óptico, también entraría a jugar un papel muy importante el diagnóstico temprano del Virus de Inmunodeficiencia Humana, así como el tratamiento temprano y el control estricto de la carga viral por parte de los médicos tratantes, independientemente del que se use (14, 15, 16).

Materiales y métodos

Población de estudio

A través de la consulta de infectología en la Fundación Haart, se seleccionaron los pacientes aptos para ingresar en el estudio, teniendo en cuenta los siguientes criterios de inclusión y exclusión: como criterio de inclusión se tomaron pacientes con diagnóstico de VIH positivo por Western Bood y Elisa, y sin SIDA; como criterios de exclusión se tomó cualquier antecedente por historia clínica de reninitis, neuritis o neuropatía óptica de cualquier etiología, así como pacientes con atrofia óptica, cicatrices retinocoroideas y atrofia peripapilar.

Luego de la selección, se explicó a cada uno de los participantes en qué consistía el examen a realizar, para que no se crearan falsas expectativas; se diligenció el consentimiento informado y se procedió con la estrategia así:

1. Se citaron personalmente los pacientes a la Fundación Oftalmológica de Santander para la realización del examen OCT (Tomografía Óptica de Coherencia, con el tomógrafo Estratus 3000).
2. El examen fue realizado siempre por un mismo observador, con entrenamiento en el manejo del equipo. Se utilizó el protocolo para capa de fibras listado en el menú del equipo y se realizó un escaneo de la zona peripapilar del nervio óptico, con un haz de luz infrarrojo. El equipo reporta los resultados de los grosores en micras y por horas del reloj y, a partir de éstos, se realizaron las equivalencias con el grosor de la capa de fibras nerviosas del nervio óptico. Se tomaron estos datos ojo por ojo.
3. Los resultados fueron tabulados en un formato de Excel, para su posterior procesamiento e interpretación.
4. Junto con el formato de consentimiento informado, se consignaron como variables a incluir el recuento actual de CD4, la carga viral al momento del OCT y el tiempo de diagnóstico de la enfermedad. Ésta información se recolectó luego de dar a conocer los objetivos de la investigación, de seleccionar la población de estudio, a partir de los criterios anteriormente mencionados, y de firmar el consentimiento informado.

Análisis estadístico

Se creó una base de datos en Excel, y el procesamiento de la información se llevó a cabo con el programa SPSS V. 12. (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Para la caracterización clínica de los pacientes se calcularon estadísticos descriptivos según variables de persona, utilizando medias (en ninguna parte encontré el tamaño total de la muestra, si es muy pequeño sería mejor usar mediana y rangos) y desviación estándar

para variables continuas, y proporciones para variables de tipo nominal. Todos los intervalos de confianza fueron construidos con base en un nivel de significancia estadística de 95%.

Se realizaron análisis de correlación de Pearson para comparar las variables de carga viral y el grosor de capa de fibras hora por hora. El análisis de varianza (ANOVAs) se realizó para comparar las diferencias entre el espesor de capa de fibras del nervio óptico y las categorías de grupos de edad de los pacientes. En las comparaciones se aceptaron errores tipo I de no más de 5%.

Resultados

Se estudiaron 23 pacientes cuyas características poblacionales de la serie de casos corresponden a una edad media de 40,13 años, con una edad mínima de 23 años y una máxima de 55. En cuanto al sexo de la población, 20 eran hombres (87%) y 3 (13%), mujeres.

En lo que respecta a la frecuencia de adelgazamiento de las fibras del nervio óptico, hubo los siguientes hallazgos: de 23 pacientes, cuatro de ellos (17,39%) presentaron un total de seis ojos (tres derechos y tres izquierdos) con un grosor de capa menor a 100 micras, en horas doce y seis. Aunque esta cifra no es estadísticamente significativa, sí demuestra la presencia de la patología en nuestra población. No se encontró una correlación entre la edad y el grosor de capa de fibras (datos no mostrados).

También se encontró que no hay relación alguna entre el recuento de CD4 y el grosor de la capa de fibras, por lo que no se muestran los resultados. Sin embargo, en cuanto a la variable carga viral, se encontró una correlación directa importante, pues se presentaron diferencias estadísticamente significativas para la hora seis en ojo derecho y para las horas doce y seis en ojo izquierdo (ver tabla 1). Lo anterior valida la hipótesis de que con menor carga viral hay mayor grosor de capa de fibras.

Tabla 1. Correlación entre carga viral y adelgazamiento de la capa de fibras

	<i>Carga viral</i>	<i>Hora 6/OD</i>	<i>Hora12/OD</i>	<i>H6/OI</i>	<i>H12/OI</i>
Correlación de Pearson	0,236	0,671	0,549	0,457	0,624
P	0,380	0,002*	0,009*	0,087	0,013*
N	16	18	18	15	15
Correlación de Pearson	1	-0,097	0,90	-0,266	0,055
P		0,702	0,724	0,339	0,846
N	16	18	18	15	15

Convenciones:

n = número de pacientes * = valores estadísticamente significativos

En cuanto a la comparación entre el normograma conocido del grosor de capa de fibras para la población de Bucaramanga Santander (23) y los grosores encontrados en nuestra muestra, se observó una clara disminución en los cua-

drantes inferior y superior, específicamente en las horas siete y once; en la hora siete fue más significativa (las diferencias estadísticamente significativas están resaltados en negrilla en la tabla 2 y están enunciadas como valor de p).

Tabla 2. Correlación entre base normativa y resultados por hora

Segmento horario	n	Mín.	Máx.	Prom. Micras	Desviación estándar en micras	P
Hora 12	118/23	61/54	200/167	123,83/114,74	24,912/34,366	0,274
Hora 1	118/23	59/40	169/147	118,12/112,04	21,590/27,623	0,226
Hora 2	118/23	11/38	158/110	92,88/85,17	21,907/16,897	0,100
Hora 3	118/23	30/28	109/75	58,87/59,04	13,203/11,368	0,981
Hora 4	118/23	31/29	128/99	73,35/69,83	17,132/16,386	0,315
Hora 5	118/23	49/51	176/153	112,96/117,74	21,957/28,836	0,384
Hora 6	118/23	86/62	212/185	144,38/134,91	26,450/32,181	0,119
Hora 7	118/23	57/47	212/160	139,34/120,35	23,150/30,740	0.000*
Hora 8	118/23	32/28	262/106	72,23/72,13	20,826/20,148	0.946
Hora 9	118/23	32/35	124/95	55,53/56,04	11,066/12,426	0,928
Hora 10	118/23	47/42	167/119	86,33/85,39	16,949/20,509	0,761
Hora 11	118/23	71/54	190/151	132,28/121,13	21,827/28,020	0.03*

Convenciones:

n = número de pacientes

Mín. = mínimo

Máx. = máximo

Prom. micras = promedio en micras

* = valores estadísticamente significativos

Por último, no se encontró ninguna correlación entre las variables CD4 o la carga viral y los patrones en M y colina encontrados en nuestra serie; por lo tanto, no se muestran los resultados, al no ser relevantes.

Discusión

1. La frecuencia de la neuropatía óptica en nuestra población es de aproximadamente 17%.
2. El patrón de adelgazamiento de la capa de fibras nerviosas en pacientes con VIH positivo, sin SIDA y en tratamiento anti-retroviral tipo HAART muestra un adelgazamiento focalizado, estadísticamente significativo, en las horas siete y once; en la siete es mayor.

3. Las cifras de CD4 no tienen relación alguna con la progresión en la pérdida de capa de fibras.
4. Las cifras de carga viral tienen una relación directa con la pérdida de capa de fibras, se evidencia una diferencia estadísticamente significativa para las horas seis y doce.

La pérdida de capa de fibras nerviosas en pacientes VIH positivo se ha confirmado por diversos métodos; los que más han sido descritos en la literatura son el Estudio Patológico Post-mortem y el Estudio Mediante Pérdida del Campo Visual, en pacientes sin una patología infecciosa secundaria que lo explique y sin patologías oftalmológicas claras. Aunque se ha estimado que esta pérdida es de 40%, aproximadamente, hasta el momento no existía una correlación entre las cifras de CD4 o la carga viral y la pérdida de capa de fibras nerviosas, que

permitiera establecer una relación causa-efecto en la disminución de dichas cifras en la salud visual del paciente con VIH positivo (17, 18, 19).

No se encontró ninguna correlación entre las cifras de CD4 y la pérdida de capa de fibras; sin embargo, en cuanto a la carga viral se encontró que el grosor de las capas de fibra es inversamente proporcional a la carga viral, por consiguiente, hay una relación directa entre estos dos factores. Este hallazgo es muy interesante, teniendo en cuenta que la carga viral es un examen que tiene una alta sensibilidad para detectar a los enfermos.

Por otro lado, los pacientes que conformaron la muestra no tenían signos clínicos de SIDA como tal, lo cual hace que sea coherente extrapolar que un dato de carga viral baja es predictor de atrofia óptica y viceversa; de donde se colige que un dato aislado de adelgazamiento

de capa de fibras en pacientes sin una causa aparente evidencia la necesidad de realizar un ELISA para VIH en pacientes "sanos".

Igualmente, se describe en la literatura que el patrón de pérdida de capa de fibras es difuso e inespecífico (20, 21, 22, 23). Además, en este estudio se encontró un adelgazamiento estadísticamente significativo para las horas siete y once, lo cual, aunque es similar al patrón glaucomatoso, excluye las horas seis y doce, las cuales, en teoría, son las más significativas en la interpretación del defecto glaucomatoso.

Sin embargo, se requiere de un estudio con una muestra mayor para conseguir más significancia estadística e, igualmente, se necesita un seguimiento de estos pacientes para identificar a aquellos que desarrollen defectos campimétricos que puedan comprometer el área de fijación.

Bibliografía

1. Estévez ME. El Virus de la Inmunodeficiencia Humana. *Ciencia Hoy* 1992 nov-dic; 4(21). Disponible en: <http://www.cienciahoy.org.ar/hoy21/inmunodeficiencia.htm>.
2. Peng H, Erdmann N, Whitney N, Doy H, Gorantla S, Gendelman HE, et al. HIV-1-infected and/or immune activated macrophages regulate astrocyte SDF-1 production through IL-1B. *Glia* 2006 nov; 54(6): 619-29.
3. Sadun AA, Pepose JS, Madigan MC, Laycock KA, Tenhula WN, Freeman WR. AIDS-related optic neuropathy: a historical virological and ultrastructural study. *Graef Arch Clin Exp Ophthalmol* 1995 jul; 233(7): 387-9.
4. Cano J, Adam A, Díaz IM. Epidemiología de las manifestaciones del SIDA en España. *Arch Soc Españ Oftalmol* 1993; 64: 435-444.
5. Tenhula WN, Shizao XU, Madigan MC, Heller K, Freeman WR, Sadun AA. Morphometric comparisons of optic nerve axon loss in acquired immunodeficiency syndrome. *American Journal of Ophthalmology* 1992; 113(1): 14-20.
6. Freeman WR, Van Natta ML, Jabs D, Sample PA, Sadun AA, Thorne J, Shah KH, Holland GN. Vision function in HIV-infected individuals without retinitis: report of the studies of ocular complications of AIDS research group. *American Journal of Ophthalmology* 2007; 78: 54-8.
7. Muvarza JC, Nyamabu L, Tylles T, Plant G. Neuro-ophthalmological disorders in HIV infected subjects with neurological manifestations. *Br J Ophthalmol* 2004; 88(11): 1455-1459.
8. Contreras I, Rebolledo G, Noval S, Muñoz FJ. Optic Disc Evaluations by optical coherence tomography in nonarteritic anterior ischemic optic neuropath. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 2007; 48: 4087-92.

9. Vrabec TR. Posterior segment manifestations of HIV/AIDS. *Survey of Ophthalmology* 2004; 49(2): 131-157.
10. Legrá D, Freixas S, Placencia F, Delisle A, González P. Manifestaciones neurooftalmológicas y retinianas en los pacientes con SIDA. *Rev Misión Milagro* 2007; 1(1). Disponible en: <http://www.misionmilagro.sld.cu/vol1no1/rev1.php>. Consultado en
11. Vlahov D, Graham N, Hoover D, Flynn C, Bartlett JG, Margolick JB, et al. Prognostic indicators for AIDS and infectious disease death in HIV- infected injection drug users. Plasma viral load and CD 4 cell count. *JAMA*. 1998; 279(1): 35-40.
12. Gutiérrez M. II Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica, Neuropatía Encefálica del SIDA. Disponible en: <http://www.uninet.edu/conganat/IIICVHAP/comunicaciones/078/index.htm>. Consultado en.
13. Yáñez B. Hallazgos oftalmológicos en pacientes con VIH en la era pre Targa. *Rev. Perú. Med. Exp. Salud Pública* 2007; 24(3): 45-8
14. Pérez P, Leiva AC. Mielopatía por VIH como síntoma inicial del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida. *Rev Neurología* 1998; 26: 1008-10.
15. Williams KC, Hickey WF. Central nervous system damage, monocytes and macrophages, and neurological disorders in AIDS. *Annu Rev Neurosci* 2002; 25: 537-62.
16. Leone C, Le Parc G, Meme W, Porcheray F, Samah B, Dormont D, et al. Characterization of human monocyte-derived microglia-like cells. *Glia* 2006; 54(3): 183-192.
17. Ho TW, Makhann GM, Griffin JW. Human autoimmune neuropathies. *Annual Review of Neuroscience* 1998; 21: 187-226.
18. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. *Inmunología celular y molecular*. 2da. ed. Madrid: McGraw Hill; 1995.
19. Restrepo Á, Robledo J, Bedoya V, Restrepo M, Botero D, Leidermann E, et al. *Fundamentos de medicina. Enfermedades infecciosas*. 5ª ed. Medellín, Colombia: Corporación para Investigaciones Biológicas; 1996.
20. Monteiro ML, Moura FC, Medeiros FA. Diagnostic ability of optical coherence tomography with a normative database to detect band atrophy of the optic nerve. *Am J Ophthalmol* 2007; 93: 284-7.
21. Kim TW, Park UC, Park KH, Kim DM. Ability of Stratys OCT to identify localized retinal nerve fiber layer defects in patients with normal standard automated perimetry results. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48: 1635-41.
22. Puliafito CA, Hee MR, Schuman JS, Fujimoto JG. Optical coherence tomography of ocular diseases. 2007; 1435: 98-123.
23. Castellanos LE. Valores normativos para Tomografía de Coherencia Óptica (OCT), evaluando el espesor de la capa de fibras nerviosas retinianas en una población de adultos sanos en Bucaramanga, Santander – Colombia. Bucaramanga, Colombia: Fundación Oftalmológica de Santander - Universidad Industrial de Santander; 2006.