



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA
FACULTAD DE MEDICINA

TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN OFTALMOLOGÍA

“FACTORES ASOCIADOS A PÉRDIDA DE CÉLULAS ENDOTELIALES EN PACIENTES CON QUERATOUVEITIS HERPÉTICA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE OFTALMOLOGÍA”

Nombre del Residente: Rosa Tarcila Estacio Surco

Nombre del Asesor del Trabajo:

MO VANESSA VALDERRAMA ALBINO

Médico Oftalmólogo del Departamento de Atención Especializada en Úvea (DAEU)
del Instituto Nacional de Oftalmología

Lima - Perú 2019

ÍNDICE

Portada	i
Índice	ii
1. RESUMEN	3
2. INTRODUCCIÓN	4
3. OBJETIVOS E HIPÓTESIS DE ESTUDIO	6
3.1. Objetivo general.	6
3.2. Objetivos específicos	7
4. METODOLOGÍA	7
4.1. Diseño general del estudio.	
4.2. Población de interés y criterios de elegibilidad.	7
4.2.1. Criterios de inclusión.	7
4.2.2. Criterios de exclusión.	7
4.3. Variables de estudio.	8
4.3.1. Variable desenlace (dependiente) y co-variable principal (independiente).	8
4.3.2. Otras covariables relevantes.	8
4.4. Muestreo.	10
4.4.1. Unidades de muestreo.	
4.4.2. Tipo de muestreo.	10
4.5. Tamaño de Muestra.	10
4.5.1. Cálculo de tamaño de muestra.	10
4.5.2. Consideraciones operativas para alcanzar el tamaño de muestra a analizar.	10
4.6. Procedimientos del estudio.	10
4.6.1. Preparación e Implementación.	10
4.6.2. Tamizaje y enrolamiento.	11
4.6.3. Visitas o seguimientos.	11
4.6.4. Recolección de datos (e Instrumentos a utilizar).	11
4.7. Procesamiento y análisis estadístico.	11
4.8. Aspectos éticos.	12
4.9. Presupuesto y financiamiento.	13
4.10. Cronograma de trabajo.	14
5. LIMITACIONES	15
6. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	12
7. ANEXOS	16
7.1. Anexo 1: Ficha de recolección de los datos.	16

1. RESUMEN

Introducción: El herpes virus (HV) está asociado con una variedad de enfermedades oculares, incluyendo la queratouveitis herpética. El efecto citopático del HV suele ir seguido de una respuesta inflamatoria, que puede dañar todas las capas corneales. Estudios previos revelan citólisis viral y un ataque de las células inmunocompetentes contra el endotelio, por lo que la replicación viral y la respuesta inmunológica pueden tener un papel en la patogénesis y la posterior afectación del endotelio corneal, este puede ser evaluado con microscopía especular (técnica no invasiva, que permite evaluar la estructura y función del endotelio corneal). No está determinado cuales son los factores asociados a disminución de recuento de células endoteliales en pacientes con queratouveitis herpética.

Objetivo: Determinar los factores asociados a disminución de recuento endotelial en pacientes con queratouveitis herpética en el Instituto Nacional de Oftalmología entre mayo del 2018 y abril del 2019.

Métodos: Estudio observacional, analítico de casos y controles. Se evaluará pacientes con diagnóstico clínico de queratouveitis herpética unilateral. Se clasificarán 2 grupos: ojos con diagnóstico de queratouveitis herpética y pérdida de recuento endotelial mayor a 200 células (casos) y ojos con diagnóstico de queratouveitis herpética y pérdida de recuento endotelial menor o igual a 200 células (controles). Se realizará un examen de microscopía especular, con un microscopio especular de *no contacto* TOMEY EM3000, cuando se evidencie inactividad de enfermedad, evaluando el recuento endotelial, polimegatismo y pleomorfismo, en ambos grupos de estudio. Se evaluará asociación con las variables: edad, presión intraocular, duración de inflamación intraocular activa, celularidad. Para evaluar asociación se utilizará estadística de T student dependiente o Wilcoxon o estadística de Chi2 o Exacta de Fisher, según corresponda.

Palabras clave: queratouveitis herpética, recuento endotelial.

2. INTRODUCCIÓN

La uveítis es definida como la inflamación del iris, cuerpo ciliar, vitreo, retina o coroides.(1) Esta entidad patológica que cursa con inflamación intraocular y amenaza la visión, puede llevar a una pérdida visual irreversible si no es tratada de manera oportuna.(2) Tiene una incidencia de entre 17 y 52 personas por 100 000 en Europa y Estados Unidos de América.(3) Hasta el 35% de los pacientes con uveítis presentan ceguera o deficiencia visual en al menos un ojo. Representa la quinta causa más común de pérdida visual severa en países desarrollados, y hasta el 20% de ceguera legal es debida a complicaciones de uveítis.(2). En muchas ocasiones, refleja enfermedades sistémicas que se están desarrollando en otras partes del cuerpo y puede ser la primera evidencia de tales enfermedades, siendo un desafío llegar al diagnóstico etiológico.(4)

La uveítis se clasifica en base a criterios anatómicos como el sitio de inflamación predominante, el curso clínico (aguda, crónica, recurrente), etiología (infecciosa y no infecciosa), histopatología (granulomatosa, no granulomatosa) y lateralidad (unilateral, bilateral). (5) ((6) La uveítis puede involucrar inflamación de un solo sitio en el tracto uveal o más de una estructura uveal. La definición del tipo de uveítis debe incluir localización, tipo de inicio, duración y curso clínico, como fue declarado por Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group.(6) Dentro de todas estas clasificaciones la más usada hace referencia a la etiología, siendo ésta la más común en países en desarrollo.(5)

La uveítis infecciosa tiene una prevalencia considerable en el mundo, representa un 30-50% de todos los casos de uveítis. (2) (5) En pacientes de mediana edad, las etiologías más comúnmente reportadas incluyen: leptospirosis (10.5%), tuberculosis (5.9%) y herpes (4.5%). En grupos de mayor edad, las causas más comunes de uveítis infecciosa son herpes (12.1%), lepra (3.6%) y leptospirosis (3.4%). En niños, la causa infecciosa más común de uveítis anterior infecciosa es la uveitis herpética, debido a herpes simple o infección por virus varicela zoster.(5)

La uveitis anterior causada por virus herpes, es la causa más común de uveitis anterior infecciosa y representa el 10% de todos los casos de uveitis observados en centros de referencia.(7) Es causada por un herpesvirus perteneciente a subfamilia alphaviridae varicela zoster virus (VZV) con los tipos Herpes simple virus (VHS) 1 y 2. (8) El virus de herpes simple (VHS) es un virus DNA de doble cadena, agente infeccioso muy común que causa una variedad de manifestaciones clínicas, entre las que se encuentra la uveitis y la queratouveitis.(9)

La queratouveitis se define como la inflamación de la úvea con involucro corneal asociado, que puede involucrar el epitelio corneal, estroma o endotelio. Se cree ampliamente que la uveitis asociada con involucro de alguna capa corneal es una manifestación de enfermedad herpética hasta que se demuestre lo contrario. La queratouveitis herpética usualmente toma la forma de una uveitis anterior y una queratitis estromal asociada. La enfermedad herpética epitelial más comúnmente se manifiesta como una dendrita que es pequeña con bulbos terminales en infección por virus herpes simple, y grandes sin bulbos terminales en herpes zoster.(10) La queratitis por herpes simple es probablemente la enfermedad ocular más comúnmente asociada con uveítis.(11) Basados en múltiples estudios previos, se observa que la uveítis anterior herpética es una enfermedad unilateral aguda que principalmente ocurre en personas de mediana edad con predominio del sexo femenino.(12) (13)

La queratouveitis herpética, suele presentarse con un inicio insidioso y grados variables de compromiso de la visión, la visión borrosa asociada a dolor y enrojecimiento ocular. Cursa con presencia de edema circunscrito con precipitados queráticos finos pigmentados presentes en el endotelio posterior al área de edema estromal, disminución de sensibilidad corneal, reacción en cámara anterior de cualquier grado, presencia o ausencia de sinequias posteriores. El diagnóstico es clínico, y se requiere una terapia antiviral oral y tópica extensa junto con esteroides tópicos y ciclopégicos. La presión intraocular puede encontrarse elevada en pacientes con queratouveitis viral y la medicación antiglaucoma es frecuentemente requerida en el manejo de la queratouveitis viral.(14)

La queratopatía clínica y subclínica repetida produce hipoestesia corneal, clave en el diagnóstico de enfermedad ocular herpética, otra pista corneal es la presencia de cicatrices inexplicables, que son más común con herpes simple en lugar de herpes zóster.(11) Su diagnóstico es clínico, este diagnóstico es más fácilmente realizado en pacientes con historia conocida de queratitis por herpes simple confirmada por defectos epiteliales dendríticos o enfermedad estromal confirmada con datos de cultivo.(11) La confirmación se basa en el análisis de PCR de líquidos intraoculares, pero en la práctica, las características clínicas son importantes para el diagnóstico y el tratamiento precoz.(15) - (16) Existe evidencia que sugiere el potencial daño de las células endoteliales por la reacción inflamatoria, mediada por citocinas inflamatorias en el humor acuoso o por precipitados queráticos en el endotelio.(17)

El endotelio corneal está compuesto por una capa de células poligonales planas que recubren la superficie posterior de la córnea, estas células de aproximadamente 5 μm de profundidad y con diámetro de 20 μm , mantienen el estado relativamente deshidratado del estroma corneal a través de bombas iónicas en las membranas plasmáticas basolaterales, proporcionando de este modo transparencia a la córnea.(18) Es además un importante sistema de pasaje de nutrientes y eliminación de residuos a través de mecanismos de difusión simple, difusión facilitada y mecanismos de transporte activo. Es la capa celular con menor actividad mitótica. Dada la importancia de su función, el daño del endotelio es potencialmente más serio que el daño a otras capas corneales y puede resultar en pérdida celular y daño irreversible del citoesqueleto endotelial, que puede afectar finalmente la función visual.(19)

La densidad y la morfometría de las células endoteliales son esenciales para el seguimiento adecuado de injertos y diversas enfermedades corneales. Para su evaluación existen métodos de contacto y no contacto. Los instrumentos de contacto proporcionan excelentes imágenes, pero tienen la desventaja de tocar directamente la córnea.(20) Dentro de los métodos de no contacto, se encuentra la microscopía especular.

La microscopía especular es una técnica no invasiva, que permite evaluar la estructura y función del endotelio corneal, proporcionando información sobre el recuento endotelial por área de superficie y permitiendo determinar alteraciones en la forma o tamaño de las células del endotelio corneal. Estos parámetros nos permiten tener información de la capacidad funcional del endotelio.(21) Los microscopios especulares están basados en el microscopio diseñado por Maurice, que proporciona una vista de gran magnificación del reflejo especular de luz del endotelio corneal. Las células endoteliales pueden ser visualizadas debido a que el índice refractivo de las células endoteliales es mayor que 1.336, valor del humor acuoso, reflejando 0.022% de la luz proyectada. Las imágenes del endotelio corneal se obtienen a través de la iluminación tangencial de la superficie corneal. Usando estas imágenes, las células pueden ser evaluadas cuantitativa y cualitativamente. (22)

Dentro de los antecedentes podemos mencionar los trabajos de: Sundmacher y Muller (23) describieron cambios endoteliales en la microscopia especular durante el herpes zoster oftálmico. Sundmacher (24) observó, con un microscopio especular, cambios que sugieren edema y daños de las células endoteliales, postuló que un ataque de las células inmunocompetentes contra las células endoteliales podría ser más dañino que la citólisis viral. (24) (23) La replicación viral y la respuesta inmunológica pueden tener un papel en la patogénesis de la uveítis anterior herpética.(24) Ahonen Reijo et al (1983) (23): El recuento de células endoteliales fue 10-2% menor en los ojos con endotelitis sin aumento de la PIO y 20-2% más bajo en los ojos con inflamación ataques de presión.(23) Antii Vannas (1983):(23) encontró que los ojos que cursaron con queratouveitis herpética severa mostraron mayor pleomorfismo de células endoteliales y densidad celular endotelial central en promedio 15% menor que los ojos sanos. En ojos con queratouveitis leve, el mosaico endotelial mostró solamente 1.4% menor densidad de células endoteliales.(24)

El endotelio corneal es potencialmente dañado en un proceso inflamatorio secundario a queratouveitis herpética. El efecto citopático del VHS suele ir seguido de una respuesta inflamatoria, que puede dañar todas las capas corneales.(25) (26) Es difícil saber cuánto de la inflamación ocular se debe a una infección viral directa, una respuesta inmune contra el virus, o la autoinmunidad inducida como resultado del mimetismo. Una proteína del herpes, UL6; ha sido identificada como una proteína viral similar a la progeina corneal. La endotelitis central, la iritis focal, y la trabeculitis, ya sean solos o combinados sugieren invasión directa del herpesvirus en la cámara anterior. (24) La replicación viral y la respuesta inmunológica pueden ambos tener un rol en la patogénesis de la uveítis anterior herpética.(15)

El Instituto Nacional de Oftalmología cuenta con el Departamento de Atención Especializada en Úvea, con casuística de pacientes con queratouveitis herpética. Existen pocos reportes clínicos que describen las anomalías de células endoteliales en pacientes con esta patología y no se han reportado publicaciones sobre factores asociados a mayor pérdida de células endoteliales en pacientes con esta patología. Asimismo, en Perú no se han encontrado investigaciones que informen sobre cambios endoteliales en pacientes con queratouveitis herpética, pero como observamos si existe literatura extranjera que muestra resultados de disminución del número de recuento endotelial en pacientes con queratouveitis herpética, sin embargo, no describen a detalle sobre los factores asociados a la pérdida de recuento endotelial.

Por lo antes mencionado consideramos que es de gran importancia predecir pacientes, con queratouveitis herpética, con mayor riesgo de pérdida de recuento endotelial, para un abordaje y un seguimiento más exhaustivo, por lo que nos planteamos el siguiente problema de investigación:

¿Cuáles son los factores asociados a pérdida de células endoteliales en pacientes con queratouveitis herpética en el Instituto Nacional de Oftalmología entre mayo del 2018 y abril del 2019?

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Principal:

- Determinar cuáles son los factores asociados a pérdida de recuento endotelial en pacientes con queratouveitis herpética en el Instituto Nacional de Oftalmología entre mayo del 2018 y abril del 2019.

3.2 Objetivos Específicos:

- Describir las características clínico- epidemiológicas de los pacientes con queratouveitis herpética en el Instituto Nacional de Oftamología entre mayo del 2018 y abril del 2019.
- Comparar las características morfométricas del endotelio corneal del ojo con queratouveitis herpética con el ojo sano contralateral en el Instituto Nacional de Oftamología entre mayo del 2018 y abril del 2019.
- Determinar cuál es el factor más importante relacionado a la pérdida de recuento endotelial en pacientes con queratouveitis herpética en el Instituto Nacional de Oftamología entre mayo del 2018 y abril del 2019.

4. METODOLOGÍA:

4.1 Diseño general del estudio:

Observacional, analítico, casos y controles.

4.2 Población de interés y criterios de elegibilidad

Pacientes con queratouveitis herpética unilateral que acuden al Instituto Nacional de Oftalmología entre mayo del 2018 y abril del 2019 y que cumplen los criterios de inclusión.

4.2.1 Criterios de Inclusión en el grupo de Casos: Historias clínicas de:

- Pacientes mayores de 18 años atendidos en el Departamento de Atención Especializada en Úvea (DAEU) entre mayo del 2018 y abril del 2019.
- Pacientes con diagnóstico clínico de queratouveitis herpética.
- Pacientes con pérdida de recuento endotelial $>$ a 200 células. (diferencia de recuento endotelial entre ojo con queratouveitis herpética – ojo sano).

4.2.2 Criterios de exclusión en el grupo de casos: Historias clínicas de:

- Pacientes con queratouveitis herpética bilateral.
- Pacientes con ojo único.
- Pacientes con otras etiologías de uveítis.
- Pacientes con antecedentes de patologías de segmento anterior (distrofias corneales).
- Pacientes con opacidades corneales.
- Cirugía intraocular previa (de segmento anterior y posterior (corneales, catarata, pterigion QPP, VPP).
- Paciente con antecedente de cirugía refractiva.
- Trauma ocular previo.
- Paciente usuario de lente de contacto.
- Pacientes con Glaucoma como antecedente patológico.

4.2.3 Criterios de inclusión en el grupo de Controles. Historias clínicas de:

- Pacientes mayores de 18 años atendidos en el Departamento de Atención Especializada en Úvea (DAEU) entre mayo del 2018 y abril del 2019.
- Pacientes con diagnóstico clínico de queratouveitis herpética
- Pacientes con pérdida de recuento endotelial \leq a 200 células.

4.2.4 Criterios de exclusión en el grupo de casos: Historias clínicas de:

- Pacientes con queratouveitis herpética bilateral.
- Pacientes con ojo único.
- Pacientes con otras etiologías de uveítis.
- Pacientes con antecedentes de patologías de segmento anterior (distrofias corneales).
- Pacientes con opacidades corneales.
- Cirugía intraocular previa (de segmento anterior y posterior (corneales, catarata, pterigion QPP, VPP).
- Paciente con antecedente de cirugía refractiva.
- Trauma ocular previo.
- Paciente usuario de lente de contacto.

4.3. Variables de estudio.

4.3.1. Variable dependiente.

- Recuento endotelial.

4.3.2. Variables independientes.

- Edad
- Sexo
- Presión intraocular
- Evolución
- Duración de inflamación intraocular activa.
- Celularidad
- Agudeza visual

4.3.3 Otras covariables relevantes:

Polimegatismo, polimorfismo.

4.3.4. Operacionalización de las variables.

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Criterios de Medición y Valores de la variable/Indicador	Instrumentos
Recuento de células endoteliales	Densidad celular endotelial	Número de células del endotelio corneal por unidad de superficie	Cuantitativa	De razón	Valores numéricos (células/mm ²)	Ficha de recolección de datos
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento.	Años cumplidos hasta la fecha actual.	Cuantitativa	De razón	Valores numéricos del 18 al 100 (Años cumplidos)	Ficha de recolección de datos
Sexo	Condición orgánica, masculina o femenina.	Dato registrado en la hoja de filiación de la	Cualitativa		1. "F": Femenino "M": Masculino	Ficha de

		historia clínica como "F" para femenino y "M" para masculino.	Dicotómica	Nominal		recolección de datos
Ojo	Órgano de la visión	Dato registrado en la historia clínica.	Cualitativa Dicotómica	Nominal	Ojo derecho: OD Ojo izquierdo: OI	Ficha de recolección de datos
Evolución	Aguda: episodio caracterizado por inicio súbito y duración limitada. Recurrente: episodios repetidos separados por periodos de inactividad sin necesidad de tratamiento de duración	Dato registrado en la hoja de la historia clínica.	Cualitativa Dicotómica	Nominal	Aguda Recurrente	Ficha de recolección de datos
Presión intraocular	Fuerza requerida para aplanar cierta área de la parte central de la córnea.	Dato registrado en la hoja de la historia clínica.	Cuantitativa	De razón	Valores numéricos (mmHg)	Ficha de recolección de datos
Agudeza Visual	Capacidad del ojo de percibir y diferenciar dos estímulos separados por un ángulo determinado	Valor de agudeza visual corregida registrado en la historia clínica.	Cuantitativa	De razón	(1.3, 1.0, 0.9, 0.8, 0.7, 0.6, 0.5, 0.4, 0.3, 0.2, 0.1, 0.0) Valor LogMAR de la agudeza visual	Ficha de recolección de datos
Duración de inflamación intraocular activa	Tiempo con células en cámara anterior en el nivel de trazas o mayor, transcurrido desde el diagnóstico.	Dato registrado en la hoja de la historia clínica	Cuantitativa	De razón	Valores numéricos (Semanas)	Ficha de recolección de datos
Coficiente de Variación (Polimegatismo)	Variabilidad existente en lo que respecta al tamaño celular.	Incremento en la variación del tamaño de las células.	Cualitativa Dicotómica	Nominal	Valores numéricos	Ficha de recolección de datos
Hexagonalidad (Pleomorfismo)	Porcentaje de células hexagonales existentes en el área analizada	Variación de formas celulares.	Cualitativa Dicotómica	Nominal	Valores numéricos (%)	Ficha de recolección de datos
Celularidad (Tyndall)	Cuantificación de células presentes en cámara anterior.	Células en campo. Alta intensidad. 1x1 mm Haz de hendidura.	Cuantitativa	De razón	0, 0.5+, 1+, 2+,3+,4+ Indicador: 0: <1 0.5+: 1-5 1+: 6-15 2+: 16-25 3+: 26-50 4+: >50	Ficha de recolección de datos

4.4 Muestreo:

4.4.1 Unidades de muestreo:

- Paciente con diagnóstico clínico de queratouveitis herpética unilateral entre mayo del 2018 y abril del 2019 en el Instituto Nacional de Oftalmología “Dr. Francisco Contreras Campos”.

4.4.2 Tipo de muestreo:

- No probabilístico, por conveniencia.
- Se incluirán en el estudio todos los pacientes con diagnóstico clínico de queratouveitis herpética unilateral que acudan al Departamento de Atención Especializada en Úvea (DAEU) del Instituto Nacional de Oftalmología y que cumplan con los criterios de inclusión.

4.5 Tamaño de muestra:

4.5.1 Cálculo de tamaño de muestra: No se realizará cálculo de muestra, se trabajará con el total de pacientes que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión.

4.5.2 Consideraciones operativas para alcanzar el tamaño de muestra a analizar.

No aplica

4.6. Procedimientos del estudio.

4.6.1. Preparación e Implementación.

Se presentará el protocolo de investigación a la Dirección de Investigación y Docencia para su revisión y posteriormente se solicitará su aprobación al Comité de ética.

Una vez aprobado el proyecto de investigación por el CIEI, se coordinará que todos los pacientes con diagnóstico de queratouveitis herpética unilateral, atendidos en otros servicios diferentes a los de Úvea (Córnea y Enfermedades Externas, Emergencia, Consultorios Generales) deben ser interconsultados y enviados para su evaluación respectiva al Departamento de Atención Especializada en Úvea (DAEU).

Se coordinará con los médicos oftalmólogos del Departamento de Atención Especializada en Úvea (DAEU) para enrolar a los pacientes con queratouveitis herpética unilateral que acudan a su control con enfermedad activa y la solicitud del examen de microscopía especular en el control con enfermedad inflamatoria inactiva.

Se solicitará a Estadística la relación de pacientes con diagnóstico de queratouveitis herpética unilateral en el Instituto Nacional de Oftalmología entre mayo del 2018 y abril del 2019, atendidos en el Departamento de Atención Especializada en Úvea (DAEU). De estos pacientes, se seleccionará los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión y se revisarán las historias clínicas correspondientes.

Se tomará nota de sus datos de filiación así como de sus agudezas visuales, presión intraocular, evolución, duración de inflamación intraocular activa, celularidad y datos de la microscopía especular (recuento endotelial, coeficiente de variación, polimorfismo). Se tomará como referencia de la morfometría del endotelio corneal base, los datos del ojo sano

contralateral. Se documentará la presencia de alguna complicación en el transcurso de la enfermedad.

4.6.2. Tamizaje y enrolamiento.

Se realizará la adquisición de materiales necesarios para la investigación. Se revisarán las historias seleccionadas en Archivos una por una y se tomarán los datos utilizando una ficha (ver Anexos), para posteriormente analizar los resultados.

Luego de la revisión de historias clínicas en los Archivos y llenado las fichas correspondientes con los datos por cada ojo; se seleccionará a los casos que conformarán los dos grupos (de casos y controles) según los criterios de inclusión y exclusión.

4.6.3. Visitas o seguimientos.

Se realizará los controles y seguimiento de la enfermedad según considere el oftalmólogo especialista en Úvea, de acuerdo a la evolución de la enfermedad.

En el control en el cual se evidencia inactividad de la enfermedad, se solicitará un examen de microscopia especular, explicando el fin del trabajo de investigación y la importancia de tener conocimiento del grado de involucro endotelial por queratouveitis herpética.

4.6.4 Recolección de datos (e Instrumentos a utilizar).

Se tomarán los datos utilizando una ficha (ver Anexo 1). La agudeza visual considerada será la registrada en la historia clínica por el personal de enfermería del Departamento de Úvea y Enfermedades Inflamatorias del Instituto Nacional de Oftalmología. La celularidad en cámara anterior (Tyndall) será catalogado de acuerdo a las definiciones publicadas por Standardization of Uveitis Nomenclature Working Group. (6) La presión intraocular anotada (PIO) será la registrada con tonómetro aplanático de Goldman, en la primera atención.

La duración total de la inflamación intraocular activa, tiempo con células en cámara anterior en el nivel de trazas o mayor, será calculado evaluando el intervalo de tiempo desde el diagnóstico de queratouveitis herpética hasta el control con inactividad inflamatoria, expresado en semanas. Todas las evaluaciones clínicas serán realizadas por un especialista del Departamento de Atención Especializada en Úvea (DAEU) y Enfermedades Inflamatorias del Instituto Nacional de Oftalmología.

A los pacientes se les solicitará un examen de microscopia especular en el control en el que se evidencie inactividad de la enfermedad. La microscopía especular será realizada en ambos ojos, usando un *microscopio especular de no contacto* TOMEY EM3000. La imagen será recolectada de la parte central del endotelio corneal para cada ojo y usada para el análisis. Las siguientes variables serán determinadas: coeficiente de variación, porcentaje de hexagonalidad, recuento de células endoteliales.

4.7. Procesamiento y análisis estadístico.

Para la obtención de la información se confeccionará una ficha de recolección de datos (ver anexo 1). Los datos obtenidos mediante los procedimientos descritos, se ingresarán a una base de datos en Excel Microsoft® 2010 en el Software SPSS® versión 25 para su procesamiento. Los resultados se reportarán en formato de cuadros y gráficos. El análisis estadístico de los

datos será descriptivo y se realizará la interpretación de los mismos y se darán las conclusiones obtenidas.

Se elaborarán cuadros de 2 x 2 para variables categóricas y se analizarán usando Chi cuadrado y las variables cuantitativas se analizarán usando la Prueba t student, considerándose como significativo un valor $p < 0.05$ para ambas. El estadístico usado será el Odds Ratio (OR) donde fuera posible. La relación Caso – Control mínima será de 1:2.

Estadística descriptiva

Las variables cuantitativas serán representadas por medidas de tendencia central (media o mediana) y medidas de dispersión (desviación estándar o rango intercuartílico), previa evaluación de la distribución de las probabilidades. Para las variables categóricas usaremos frecuencias absolutas y relativas.

Estadística analítica

Para evaluar la asociación con variables cuantitativas se utilizará la estadística de T-sudent o Wilcoxon, dependiendo del tipo de distribución de las probabilidades. Para evaluar la asociación con variables categóricas se utilizará la estadística de Chi2 o Exacta de Fisher, dependiendo el número de frecuencias esperadas. Para todos los análisis previamente descritos se considerará un intervalo de confianza al 95 % y un error alfa en 0.05.

4.8. Aspectos éticos.

El presente estudio estará sujeto a la aprobación del Comité de Ética del Instituto Nacional de Oftalmología. Todos los datos recabados serán manejados con estricta confidencialidad y privacidad. No se utilizarán datos que puedan identificar al paciente. Se respetará la intimidad y la confidencialidad de la información personal de las personas que participan en investigación de acuerdo a la declaración Helsinki.

5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sève P, Cacoub P, Bodaghi B, Trad S, Sellam J, Bellocq D, et al. Uveitis: Diagnostic work-up. A literature review and recommendations from an expert committee. *Autoimmun Rev.* 2017;16(12):1254-64.
2. Chen S-C, Sheu S-J. Recent advances in managing and understanding uveitis. *F1000Res.* 2017; 16(6):280
3. Espinoza M, Chihong H, Dorado Q, León M.P. Clinical cases of uveitis, Hospital México, 2010-2013. *Acta méd costarric.* 2016; Vol 58 (2), 74-80.
4. Rathinam SR, Babu M. Algorithmic approach in the diagnosis of uveitis. *Indian J Ophthalmol.* 2013;61(6):255-62.
5. Tsirouki T, Dastiridou A, Symeonidis C, Tounakaki O, Brazitikou I, Kalogeropoulos C, et al. A Focus on the Epidemiology of Uveitis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2018;26(1):2-16.
6. Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT, Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol.* 2005;140(3):509-16.
7. Neumann R, Barequet D, Rosenblatt A, Amer R, Ben-Arie-Weintrob Y, Hareuveni-Blum T, et al. Herpetic Anterior Uveitis - Analysis of Presumed and PCR Proven Cases. *Ocul Immunol Inflamm.* 2018; 12:1-8.
8. Grinde B. Herpesviruses: latency and reactivation – viral strategies and host response. *J Oral Microbiol.* 2013. 25(5): 1-9.

9. De-la-Torre A, Valdes-Camacho J, Foster CS. Bilateral Herpes Simplex Uveitis: Review of the Literature and Own Reports. *Ocul Immunol Inflamm.* 2017;25(4):497-502.
10. Foster CS, Vitale AT, Capella MJ. Herpesviruses. *Diagnosis & Treatment of Uveitis.* 2° Edición. India: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2013.pp 437-444
11. Nussenblatt Robert and Whitcup Scott. *Uveitis.* 4th Edition. Mosby: India:2010. pp 184-190
12. Wensing B, Mochizuki M, Boer JHD. Clinical Characteristics of Herpes Simplex Virus Associated Anterior Uveitis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2018;26(3):333-7.
13. Azher TN, Yin X-T, Tajfirouz D, Huang AJ, Stuart PM. Herpes simplex keratitis: challenges in diagnosis and clinical management. *Clin Ophthalmol.* 2017;11:185-91.
14. Agrawal RV, Murthy S, Sangwan V, Biswas J. Current approach in diagnosis and management of anterior uveitis. *Indian J Ophthalmol.* 2010;58(1):11-9.
15. Kardeş E, Bozkurt K, Sezgin Akçay Bİ, Ünlü C, Aydoğan Gezginaslan T, Ergin A. Clinical Features and Prognosis of Herpetic Anterior Uveitis. *Turk J Ophthalmol.* 2016;46(3):109-13.
16. Bahram Bodagui, Phuc Lehoang. Herpes Virus in Ocular Inflammation. En Winnerb Robert, Pleyer Krieglstein and Mondino B. *Uveitis and Immunological Disorders.* USA: Springer; 2005.pp 141-154
17. Alfawaz AM, Holland GN, Yu F, Margolis MS, Giacconi JA, Aldave AJ. Corneal Endothelium in Patients with Anterior Uveitis. *Ophthalmology.* 2016;123(8):1637-45.
18. Eghrari AO, Riazuddin SA, Gottsch JD. Chapter Two - Overview of the Cornea: Structure, Function, and Development. En: Hejtmancik JF, Nickerson JM, editores. *Progress in Molecular Biology and Translational Science.* USA: Academic Press; 2018.pp 7-23.
19. Zavala J, López Jaime GR, Rodríguez Barrientos CA, Valdez-Garcia J. Corneal endothelium: developmental strategies for regeneration. *Eye.* 2013;27(5):579-88.
20. Gasser L, Reinhard T, Böhringer D. Comparison of corneal endothelial cell measurements by two non-contact specular microscopes. *BMC Ophthalmol.* 2015;15(1):87.
21. Landeo LL. Densidad de células del endotelio corneal en la población del Perú. *Rev Horiz Med.* 2012; 12(1): 14-20.
22. McCarey BE, Edelhauser HF, Lynn MJ. Review of Corneal Endothelial Specular Microscopy for FDA Clinical Trials of Refractive Procedures, Surgical Devices and New Intraocular Drugs and Solutions. *Cornea.* 2008;27(1):1-16.
23. Ahonen Reijo, Vannas Antii. Makitie Jukka. Endothelial cell loss in herpes zoster keratouveitis. *British Journal of Ophthalmology.* 1983;(67): 751-754.
24. Vannas A, Ahonen R, Mäkitie J. Corneal Endothelium in Herpetic Keratouveitis. *Arch Ophthalmol.* 1983;101(6):913-5..
25. Hillenaar T, Weenen C, Wubbels RJ, Remeijer L. Endothelial involvement in herpes simplex virus keratitis: an in vivo confocal microscopy study. *Ophthalmology.* 2009;116(11):2077-2086.e1-2.
26. Hamrah P, Sahin A, Dastjerdi MH, Shahatit BM, Bayhan HA, Dana R, et al. Cellular Changes of the Corneal Epithelium and Stroma in Herpes Simplex Keratitis: An In Vivo Confocal Microscopy Study. *Ophthalmology.* 2012;119(9):1791-7.

6. PRESUPUESTO Y CRONOGRAMA

CLASIFICACIÓN DEL GASTO	BIENES				
	PARTIDA	NOMBRE DEL RECURSO	CANTIDAD	COSTO UNITARIO (S/.)	COSTO ACUMULADO (S/.)
		MATERIAL DE CONSUMO			
2.3.1 5.1	2	Papel Bond A-4 (millares)	4	15.00	60.00
2.3.1 5.1	2.	Bolígrafos	10	1.00	10.00
2.3.1 5.1	2	Resaltadores	3	2.00	6.00
2.3.1 5.1	2	Corrector	3	2.00	6.00
2.3.1 5.1	2	Borradores	2	2.00	4.00
2.3.1 5.1	2	CDS	50	1.00	50.00
				<i>SUBTOTAL</i>	<i>136.00</i>

CLASIFICACIÓN DEL GASTO	SERVICIOS				
	PARTIDA	NOMBRE DEL RECURSO	CANTIDAD	COSTO UNITARIO (S/.)	COSTO ACUMULADO (S/.)
		RECURSOS NECESARIOS			
2.3.27.4	9	Servicio de procesamiento de datos	5	60.00	300.00
2.3.21.1	1	Pasajes y gastos de transportes	100	2.50	250.00
2.3.22.4	4	Impresiones (hojas)	500	0.20	100.00
2.3.22.4	4	Fotocopiado	200	0.50	100.00
2.3.22.4	4	Empastado	6	20.00	120.00
23.22.2	1	Servicio telefónico	100	0.50	50.00
23.22.2	3	Internet y otros (horas)	300	1	300.00
2.3.26	1	Gastos de servicio de trámites administrativos	6	50	300.00
2.3.2 1.1	99	Otros gastos	10	20	200.00
				<i>SUBTOTAL</i>	<i>1520.00</i>
				<i>TOTAL</i>	<i>1555.00</i>

Financiamiento: El protocolo será financiado por los investigadores.

4.10. Cronograma de trabajo.

FASES	MES										
	Setiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio
Elaboración del protocolo	■	■	■	■	■	■					
Envío y aprobación del comité de ética						■	■				
Recolección de datos							■				
Análisis de datos								■	■		
Redacción del informe final									■		
Envío a publicación										■	■

7. LIMITACIONES

- Es probable que la muestra final sea pequeña, por lo tanto, las relaciones que se encuentren se limitaran a cálculos bivariados sin ajuste por variables confusoras.
- Si bien el diagnóstico es clínico, no se realizó la confirmación mediante PCR de humor acuoso, por lo que no se tendrá en cuenta esta variable lo que podría indicar un sub diagnóstico y menor número de casos.
- Es posible que algunos pacientes no acudan a su control cuando sean citados, para ello se contará con un registro telefónico a fin de evitar pérdidas de seguimiento.

8. ANEXOS

8.2.1 ANEXO 1: INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS	
DATOS GENERALES:	
Historia Clínica:.....	Edad: Sexo: masculino – femenino
Procedencia:	
Antecedentes Patológicos:	
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Hipertensión Arterial: <input type="radio"/> Diabetes Mellitus: <input type="radio"/> VIH-SIDA: <input type="radio"/> Tuberculosis: <input type="radio"/> Herpes zoster: <input type="radio"/> Otras patologías: 	
Ojo con Queratouveitis Herpética	Ojo Sano contralateral
Ojo: Derecho Izquierdo	Ojo: Derecho Izquierdo
Agudeza visual: 1.3 -1.0 -0.9 - 0.8 - 0.7 - 0.6 - 0.5 - 0.4 - 0.3 - 0.2 - 0.1 - 0.0	Agudeza visual: 1.3 -1.0 -0.9 - 0.8 - 0.7 - 0.6 - 0.5 - 0.4 - 0.3 - 0.2 - 0.1 - 0.0
Evolución: Aguda Recurrente	
PIO (mmHg):	PIO (mmHg):
Celularidad: 0 0.5+ 1+ 2+ 3+ 4+	
Duración de inflamación intraocular activa: _____ semanas	

Microscopia especular:	Microscopia especular:
MICROSCOPIA ESPECULAR	
Ojo con Queratouveitis Herpética	Ojo Sano contralateral
Microscopia especular:	Microscopia especular:
Recuento Endotelial(células/mm ²):	Recuento Endotelial:
Polimegatismo:	Polimegatismo:
Pleomorfismo (%):	Pleomorfismo (%):