



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

Facultad de
MEDICINA

“CONCORDANCIA ENTRE EL ESTUDIO
ANATOMOPATOLÓGICO Y LA INMUNOHISTOQUÍMICA
PARA EL DIAGNÓSTICO DE CITOMEGALOVIRUS EN
BIOPSIAS DE ÚLCERAS GASTROINTESTINALES DE
PACIENTES CON INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA EN EL
HOSPITAL CAYETANO HEREDIA DE LIMA, EN EL PERIODO
2017-2022”

“CONCORDANCE BETWEEN THE
ANATOMOPATHOLOGICAL AND
IMMUNOHISTOCHEMICAL STUDIES ON DETECTION OF
CYTOMEGALOVIRUS IN GASTROINTESTINAL ULCER ON
PATIENTS WITH ACQUIRED IMMUNODEFICIENCY IN THE
CAYETANO HEREDIA HOSPITAL OF LIMA, IN THE PERIOD
2017-2022”

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR POR EL
TÍTULO DE ESPECIALISTA EN PATOLOGÍA Y
LABORATORIO CLÍNICO.

AUTOR

LUIS FERNANDO LOPEZ MONTEZA

ASESORA

YESSENIA IBETH SALAS DUEÑAS

LIMA-PERÚ

2022

CONCORDANCIA ENTRE EL ESTUDIO ANATOMOPATOLÓGICO
Y LA INMUNOHISTOQUÍMICA PARA EL DIAGNÓSTICO DE
CITOMEGALOVIRUS EN BIOPSIAS DE ÚLCERAS
GASTROINTESTINALES DE PACIENTES CON
INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA EN

INFORME DE ORIGINALIDAD



FUENTES PRIMARIAS

1	repositorio.upch.edu.pe Fuente de Internet	13%
2	pesquisa.bvsalud.org Fuente de Internet	1%
3	es.slideshare.net Fuente de Internet	1%
4	docplayer.es Fuente de Internet	1%
5	1library.co Fuente de Internet	1%
6	José Cardona-Álvarez, Marlene Vargas-Vilória, Joaquín Patarroyo-Salcedo. "Pythiosis cutánea en equinos tratados con acetona de triamcinolona. Parte 1. Caracterización clínica", Revista MVZ Córdoba, 2016 Publicación	<1%

7	www.saludmagallanes.cl Fuente de Internet	<1 %
8	doku.pub Fuente de Internet	<1 %
9	www.researchgate.net Fuente de Internet	<1 %
10	biomed.uninet.edu Fuente de Internet	<1 %
11	conganat.uninet.edu Fuente de Internet	<1 %
12	www.slideshare.net Fuente de Internet	<1 %
13	hdl.handle.net Fuente de Internet	<1 %

Excluir citas

Apagado

Excluir coincidencias

Apagado

Excluir bibliografía

Apagado

2. RESUMEN:

El citomegalovirus (CMV), es un virus DNA de alta seroprevalencia, presente de manera latente en la mayoría de la población, pudiéndose reactivar en estados de inmunodeficiencia e inflamación, causando la enfermedad por CMV; siendo las úlceras gastrointestinales una causa importante de morbimortalidad. El diagnóstico suele realizarse mediante el estudio anatomopatológico con la tinción hematoxilina y eosina, sin embargo, existen casos de difícil diagnóstico, donde la inmunohistoquímica es fundamental para confirmar la presencia del virus.

El objetivo del estudio es determinar la concordancia entre el estudio anatomopatológico y la inmunohistoquímica para CMV en úlceras gastrointestinales de pacientes con inmunodeficiencia adquirida, en el hospital Cayetano Heredia, durante el periodo de años 2017 al 2022.

Se propone un estudio transversal descriptivo de prueba diagnóstica. Se examinarán las biopsias gastrointestinales de pacientes adultos con inmunodeficiencia adquirida, con sospecha clínica de enfermedad por Citomegalovirus. Ya establecidos los diagnósticos anatomopatológicos y de inmunohistoquímica para la detección del virus, se determinará sensibilidad, especificidad y valores predictivos del estudio anatomopatológico con coloración de rutina (H&E).

Palabras clave: Citomegalovirus, inmunodeficiencia adquirida, inmunohistoquímica, úlcera gastrointestinal, anatomopatológico, (H&E) hematoxilina & eosina.

3. INTRODUCCIÓN

El citomegalovirus (CMV) es un virus DNA de doble cadena, envuelto, lítico, perteneciente a la familia Herpesviridae, presente en la mayoría de los vertebrados, es muy frecuente contraerlo durante la infancia y persiste toda la vida de forma latente (1). La infección latente por CMV, se reactiva bajo condiciones de inflamación en el contexto de pacientes inmunodeficientes. Llamativamente entre el 40% y 100% de los adultos son portadores de CMV mostrando una mayor seroprevalencia en relación directa con la edad (2).

El CMV muestra una amplia afinidad por diversos tejidos en el cuerpo humano, infectando una variedad de células, como macrófagos, células endoteliales, células epiteliales, fibroblastos y neuronas (2).

Por otra parte, se ha demostrado que después de la infección primaria por CMV, las células mieloides progenitoras CD34+/CD33+ de la médula ósea y células tipo monocitos CD14+ de la sangre periférica son infectadas de forma latente. Estudios en estas células, demostraron que la estimulación por citoquinas inflamatorias tales como; factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interferón-gamma (INF- γ), y factor estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CFS), generan la diferenciación de estas células, desencadenando la reactivación de la infección por CMV. Sin embargo, en pacientes inmunocompetentes, este proceso es controlado por anticuerpos específicos y linfocitos T citotóxicos (3) (4) (5).

La enfermedad por CMV ocurre en extremos de la vida o como consecuencia de algún tipo de inmunodeficiencia, tanto primaria como secundaria (6), siendo una complicación

frecuente y severa en el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), en pacientes con corticoterapia, en esplenectomizados, en pacientes post trasplantados con terapia inmunomoduladora, en pacientes oncológicos con quimioterapia y/o radioterapia (7).

El diagnóstico de enfermedad por CMV se realiza mediante el estudio anatomopatológico con biopsia del órgano afectado e inmunohistoquímica, pudiéndose complementar con estudios serológicos. Los cambios anatomopatológicos de las células infectadas son característicos, e incluyen; citomegalia, inclusiones intranucleares con la característica inclusión de “cuerpos de Cowdry”, halo perinuclear e inclusiones anfófilas intracitoplasmáticas mal definidas, características que pueden ser identificadas con tinciones de histoquímica, como hematoxilina y eosina (H&E), periodic acid-Schiff (PAS), y Plata metanamina de Gomori (GMS) (8). Es por esto que, el diagnóstico de CMV en tejido fijado se fundamenta en el reconocimiento de cambios citopáticos característicos.

A pesar esto, el estudio anatomopatológico es de escasa sensibilidad debido a que el número de células que muestran todos los cambios descritos varían considerablemente y guarda relación directa con la severidad de la infección (2). Además, en algunos casos, los cambios citopáticos pueden confundirse con otras alteraciones morfológicas de las células, como por ejemplo; cambios reactivos en células epiteliales, estromales, endoteliales, y la presencia de un fondo inflamatorio que enmascara las inclusiones virales no típicas o incompletas. Se ha descrito que el 38% de los pacientes con enfermedad gastrointestinal por CMV, no muestran cambios citopáticos (10); actualmente, no existen estudios sobre una estadística nacional similar.

Así mismo, John G. Strickler et al (11) encontró que, en los pacientes inmunosuprimidos con terapia profiláctica con ganciclovir, los cambios citopáticos pueden no manifestarse. Sin embargo, con ayuda de pruebas como la inmunohistoquímica y la hibridación in situ, pueden identificar antígenos de CMV intracelulares (8). Por otro lado, Beaugerie et al. menciona que, la identificación de todos los cambios citopáticos clásicos de CMV con la tinción de rutina de hematoxilina y eosina, es muy específica (92-100%) pero su sensibilidad puede ser tan variable como 10% hasta 87%, resultando en biopsias falso negativas (9), siendo en estos casos la inmunohistoquímica una herramienta de gran ayuda para el diagnóstico de CMV, incrementando así la sensibilidad del 78% al 93% (12). La inmunohistoquímica detecta antígenos de CMV desde fases iniciales de la enfermedad, incluso cuando los cambios citopáticos aún no están presentes, visibles o identificables. Por ejemplo, el uso de inmunohistoquímica, es muy útil en la identificación de células infectadas por CMV en pacientes con colitis ulcerativa refractaria a esteroides, por lo que se recomienda su uso de forma rutinaria (10). A pesar de esto, el uso de inmunohistoquímica para el diagnóstico de CMV en pacientes con alta sospecha clínica y con ausencia de cambios citopáticos clásicos, es infrecuente en los servicios de anatomía patológica.

La inmunohistoquímica específica para CMV es considerada el “Gold standard” (9) para el diagnóstico de la infección en tejidos. Sin embargo, la prueba más usada en el diagnóstico de la enfermedad por CMV es el PCR cuantitativo (qPCR), debido a su alta sensibilidad y rendimiento (13), pero se restringe su uso a ciertas circunstancias ya que existen muchas limitaciones, como lo son: la compartimentalización (Replicación focal de CMV dentro de

un espacio anatómico, sin viremia de por medio), la ausencia de un umbral cuantitativo para el inicio de terapia profiláctica antiviral, el discontinuo de la terapia antiviral, impacto potencial de nuevos fármacos, la ambigüedad del umbral de la carga viral para predecir enfermedad a través de síntomas clínicos (13).

La tasa de mortalidad por CMV se encuentra en un rango del 8 al 71%, esto se debe a la variabilidad de comorbilidades entre pacientes. Las úlceras gastrointestinales son las complicaciones más frecuentes, siendo la hemorragia digestiva baja una consecuencia importante tanto en pacientes inmunodeficientes, como en inmunocompetentes con comorbilidades (7), pudiendo ser letal sin un diagnóstico rápido para el inicio del tratamiento. El diagnóstico oportuno de la infección por CMV en pacientes con sospecha clínica es de vital importancia. Sin embargo, no siempre es posible llegar al diagnóstico anatomopatológico con tinciones de rutina. Es por esto que, el objetivo principal de este estudio es evaluar la concordancia del estudio anatomopatológico en coloración de rutina (H&E), con el estudio inmunohistoquímico para CMV, en biopsias de úlceras gastrointestinales de pacientes con inmunodeficiencia adquirida.

4. OBJETIVOS

GENERAL

Determinar la concordancia entre el estudio anatomopatológico y la inmunohistoquímica para CMV en úlceras gastrointestinales de pacientes con inmunodeficiencia adquirida, en el hospital Cayetano Heredia, durante el periodo 2017 al 2022.

ESPECÍFICOS

1.- Describir la sensibilidad del estudio anatomopatológico en coloración de rutina (H&E), para el diagnóstico de úlceras gastrointestinales por CMV en pacientes con inmunodeficiencia adquirida.

2.- Describir la especificidad del estudio anatomopatológico en coloración de rutina (H&E), para el diagnóstico de úlceras gastrointestinales por CMV en pacientes con inmunodeficiencia adquirida.

3.- Describir el valor predictivo positivo del estudio anatomopatológico en coloración de rutina (H&E), para el diagnóstico de úlceras gastrointestinales por CMV en pacientes con inmunodeficiencia adquirida.

4.- Describir el valor predictivo negativo del estudio anatomopatológico en coloración de rutina (H&E), para el diagnóstico de úlceras gastrointestinales por CMV en pacientes con inmunodeficiencia adquirida.

5.- Describir los cambios tisulares asociados a la infección por CMV en las úlceras gastrointestinales

5. MATERIAL Y MÉTODOS:

a) Diseño de estudio:

Se realizará un estudio transversal descriptivo de prueba diagnóstica.

b) Población:

- Todas las biopsias de úlceras gastrointestinales en pacientes adultos con algún tipo de inmunodeficiencia adquirida, analizadas en el servicio de anatomía patológica del Hospital Cayetano Heredia durante el periodo 2017 al 2022.

Criterios de inclusión:

- Biopsias de úlceras gastrointestinales (biopsias de esófago, estómago, intestino delgado, intestino grueso y recto) de pacientes mayores de 18 años con inmunodeficiencia adquirida registrada entre el 2017 y 2022 en el Hospital Cayetano Heredia.
- Biopsias que cuenten con orden de anatomía patológica donde se especifique la condición de inmunodeficiencia adquirida, considerando a pacientes infectados por el virus de inmunodeficiencia humana, pacientes tratados con quimioterapia y/o radioterapia, pacientes con compromiso de la médula ósea por cáncer (metástasis, leucemias), pacientes con malnutrición proteico-calórica y esplenectomizados.

Criterios de exclusión:

- Biopsias de úlceras gastrointestinales con hallazgos solo de Helicobacter Pylori.
- Biopsias con láminas rotas, descoloridas y/o en mal estado.

- Biopsias en las que no se encuentre la solicitud de anatomía patológica o estén en mal estado.
- Biopsias con tacos de parafina mal preservados y/o ausentes.
- Biopsias sin informes finales de anatomía patológica.
- Pacientes con inmunodeficiencia innata.

c) Muestra:

Todas las biopsias que cumplan con todos los criterios de inclusión.

d) Definición operacional de variables (Anexo1)

Prueba diagnóstica a evaluar:

La prueba diagnóstica a evaluar será el estudio anatomopatológico con coloración de rutina (H&E) con sus cambios citopáticos clásicos para CMV.

La prueba Gold Estándar de comparación:

La prueba Gold Estándar para el diagnóstico de úlceras gastrointestinales causadas por CMV es la inmunohistoquímica.

Procedimientos y Técnicas:

Materiales:

- Base de datos del servicio de Anatomía Patológica, del Hospital Cayetano Heredia.
- Archivo de láminas y tacos de parafina, del Hospital Cayetano Heredia.
- Información clínica de la solicitud de anatomía patológica.

- Tinción de inmunohistoquímica para la detección CMV
- Microscopio óptico.
- Laptop.
- Hojas bond en tamaño A4.

Instrumentos

- Microsoft Excel 2019.
- Programa estadístico que se utilizará será STATA versión 17.

Metodología:

Se enviará la solicitud al jefe del servicio de Anatomía Patológica, posterior a la aprobación del presente protocolo por el comité de ética, para utilizar la base de datos informática del servicio y se realizará la búsqueda de los siguientes diagnósticos, siendo el primer grupo: “Úlceras gastrointestinales con cambios citopáticos compatibles para infección por CMV”, el segundo grupo de diagnósticos serán: “Úlceras gastrointestinales con cambios sospechosos y/o no concluyente para infección por CMV” y el tercer grupo serán: “los casos de sospecha clínica de úlceras gastrointestinales por CMV pero sin cambios citopáticos”. Se buscarán por código las solicitudes de anatomía patológica de todos los grupos y se seleccionarán solo las que tengan información sobre algún tipo de inmunodeficiencia secundaria. Se solicitarán los tacos de parafina y láminas de los grupos seleccionados, los cuales se revisarán, escogiendo los más representativos y mejor conservados; seleccionando un taco con su lámina por cada caso. Se les asignará un código interno para mantener el anonimato de los pacientes.

Todos los tacos de parafina serán enviados a un laboratorio privado de inmunohistoquímica; donde se le realizarán cortes de 4µm de espesor y estudios de inmunohistoquímica con control interno para citomegalovirus. Actualmente se dispone de 3 tipos de anticuerpos monoclonales comerciales: Mab, DDG9 y CCH2. Se utilizará el más comercial, utilizando una dilución 1:20, mediante un pretratamiento a la muestra de HIAR (recuperación de antígeno inducida por calor) del proveedor “Novocastra”.

La tinción granular inequívoca de inmunohistoquímica nuclear y citoplasmática, en células endoteliales, epiteliales, estromales y neuronales, serán consideradas positivas. La tinción homogénea de células inflamatorias, particularmente células plasmáticas, se deberá presumir como representación de absorción no específica de anticuerpos primarios y deberán ser descartadas. Todo lo mencionado anteriormente debe ser contrastado con el control interno de inmunohistoquímica para CMV.

Realizado los estudios de inmunohistoquímica para la detección de citomegalovirus en los casos que cumplan con los criterios de inclusión, serán evaluados por dos médicos patólogos, los datos serán recolectados empleando la ficha de recolección de datos (Anexo 2).

Finalmente se comparará la concordancia del estudio anatomopatológico en coloración de rutina (H&E) con la inmunohistoquímica específica para CMV, de los casos morfológicamente sospechosos y/o no concluyentes para infección por CMV, con los casos morfológicamente compatibles para infección por CMV. Los resultados serán presentados en tablas de contingencia que se utilizarán para hallar la sensibilidad, especificidad y valores predictivos del estudio anatomopatológico (Anexo 3). También se podrán evaluar los casos

sin cambios citopáticos y su relación entre su inmunohistoquímica y el tipo e intensidad de inflamación (Anexo 4).

Aspectos éticos del estudio:

Para la realización del siguiente estudio, es necesaria la revisión de solicitudes e informes del servicio de Anatomía Patológica, del hospital nacional Cayetano Heredia; por lo tanto, se solicitará la evaluación por los comités de ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia y del Hospital Nacional Cayetano Heredia.

La confidencialidad se asegurará asignando un código interno a los informes seleccionados.

e) Plan de análisis

La información obtenida será ingresada a la base informática de Microsoft Excel 2019 y el programa informático estadístico a usar será STATA versión 17.

En la estadística descriptiva, las variables categóricas se representarán mediante frecuencias absolutas y porcentajes; las variables numéricas se plasmarán empleando medidas de tendencia central y dispersión.

Con el propósito de contestar a la pregunta del investigador, se calcularán los parámetros de la prueba diagnóstica anatomopatológica a través de tablas de contingencia, determinando sensibilidad, especificidad y los valores predictivos.

6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Milner D. Infection by cytomegalovirus (HHV-5). In: Pecora N, Solomon I, Soong R (Eds). Diagnostic Pathology - Infectious Disease. 1st ed. Philadelphia: ELSEVIER; 2017. p6-9.
2. (1) Yokoyama Y, Yamakawa T, Hirano T, Kazama T, Hirayama D, Wagatsuma K, et al. Current Diagnostic and Therapeutic Approaches to Cytomegalovirus Infections in Ulcerative Colitis Patients Based on Clinical and Basic Research Data. International Journal of Molecular Sciences 2020 Mar 31,;21(7):2438. [Accessed 10 December 2022] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7177554/>
3. Hahn G, Jores R, Mocarski ES. Cytomegalovirus Remains Latent in a Common Precursor of Dendritic and Myeloid Cells. Proceedings of the National Academy of Sciences - PNAS 1998 Mar 31,;95(7):3937-3942. [Accessed 10 December 2022] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9520471/>
4. Taylor-Wiedeman J, Sissons JGP, Borysiewicz LK, Sinclair JH. Monocytes are a major site of persistence of human cytomegalovirus in peripheral blood mononuclear cells. Journal of general virology 1991 Sep 01,;72(9):2059-2064. [Accessed 15 December 2022] Available from: <https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/jgv/10.1099/0022-1317-72-9-2059#tab2>
5. Söderberg-Nauclér C, Fish KN, Nelson JA. Reactivation of Latent Human Cytomegalovirus by Allogeneic Stimulation of Blood Cells from Healthy Donors. Cell 1997 Oct 03,;91(1):119-126. [Accessed 15 December 2022] Available from: [https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674\(01\)80014-](https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(01)80014-)

[3?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0092867401800143%3Fshowall%3Dtrue](https://www.flinkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0092867401800143?showall=true)

6. Frank KM, McAdam AJ. Infectious Diseases. In: Kumar V, Abbas A, Aster J (Eds). Robbins&Cotran Pathologic Basis of Disease. 10th ed. Philadelphia: Elsevier; 2021. p356-357.
7. Chaemsupaphan T, Limsrivilai J, Thongdee C, Sudcharoen A, Pongpaibul A, Pausawasdi N, et al. Patient characteristics, clinical manifestations, prognosis, and factors associated with gastrointestinal cytomegalovirus infection in immunocompetent patients. BMC Gastroenterology 2020 Jan 30,;20(1):22. [Accessed 16 December 2022] Available from: <https://bmcgastroenterol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12876-020-1174-y>
8. Schnadig VJ. Cytopathology of infectious and inflammatory diseases. Kradin RL (ed). Diagnostic Pathology of Infectious Disease. 2nd ed. Boston: ELSEVIER; 2018. P22-80.
9. Juric-Sekhar G, Upton MP, Swanson PE, Westerhoff MA. Cytomegalovirus (CMV) in Gastrointestinal Mucosal Biopsies: Should a Pathologist Perform CMV Immunohistochemistry if the Clinician Requests it?. Human pathology 2017 Feb 01,;60:11-15. [Accessed 17 December 2022] Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0046817716302180?via%3Dihub>
10. Eyzaguirre EJ, Walker DH, Zaki SR. Immunohistology of infectious diseases. Diagnostic Immunohistochemistry: Theranostic and genomic applications. Fifth edition ed. Dabbs DJ, Cruz GS (eds). Pittsburgh, Pensilvania: ELSEVIER; 2019.
11. Strickler JG, Manivel JC, Copenhaver CM, Kubic VL. Comparison of in situ hybridization and immunohistochemistry for detection of cytomegalovirus and herpes simplex virus.

Human Pathology 1990 -04;21(4):443. [Accessed 18 December 2022] Available from:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/004681779090208M?via%3Dihub>

12. Beaugerie L, Cywiner-Golenz C, Monfort L, Girard PM, Carbonnel F, Ngo Y, et al. Definition and Diagnosis of Cytomegalovirus Colitis in Patients Infected by Human Immunodeficiency Virus. Journal of Acquired immune deficiency syndrome and human retrovirology. 1997; 14(5): p 423-429. [Accessed 18 December 2022] Available from: https://journals.lww.com/jaids/Fulltext/1997/04150/Definition_and_Diagnosis_of_Cytomegalovirus.5.aspx
13. Limaye AP, Babu TM, Boeckh M. Progress and Challenges in the Prevention, Diagnosis, and Management of Cytomegalovirus Infection in Transplantation. Clin Microbiol Rev 2020 -12-16;34(1). [Accessed 19 December 2022] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7920732/>

7. PRESUPUESTO Y CRONOGRAMA

DESCRIPCIÓN	COSTO UNITARIO (nuevos soles)	CANTIDAD	TOTAL (nuevos soles)
Fotocopias	0.1	100	10
Impresiones	0.5	100	50
Material de escritorio	1	20	20
Medico anatomopatólogo	0	2	0
Inmunohistoquímica	50	100	5000
TOTAL			5080

Fuente de financiamiento

FUENTE DE FINANCIAMIENTO	MONTO (nuevos soles)	PARTICIPACIÓN
APORTE PROPIO	5080	100%
TOTAL	5080	100%

Cronograma

Año	2022	2022	2023	2023	2023	2023	2023	2023	2023
Mes	Noviembre	Diciembre	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio
Revisión de la bibliografía	X								
Elaboración del protocolo		X	X	X					
Aceptación del proyecto					X				
Obtención de base de datos						X			
Análisis de resultados							X	X	
Publicación									X

Anexo 1

VARIABLES	TIPO DE VARIABLE	DESCRIPCIÓN OPERACIONAL	DIMENSIONES	INDICADORES	INSTRUMENTOS
TAMAÑO CELULAR	Independiente/ Nominal	Usualmente de 2 a 4 veces más grande de lo normal	Positivo	Tamaño de 25 a 35 micrómetros o más.	Evaluación anatomopatológica.
			Negativo	Menos de 25 micrómetros.	
INCLUSIONES INTRANUCLEARES	Independiente/ Nominal	Núcleo ovoide/pleomórfico, con inclusiones basofílicas, rodeado por un halo claro y membrana nuclear gruesa.	Positivo	Cumple todos los 4 criterios.	Evaluación anatomopatológica.
			Dudoso	Cumple 1 o 3 de los criterios	
			Negativo	No cumple ningún criterio	
INCLUSIONES CITOPLASMATICAS	Independiente/ Nominal	Gránulos gruesos rojos intracitoplasmáticos	Positivo	Gránulos gruesos rojos, en citoplasma	Evaluación anatomopatológica.
			Dudoso	Gránulos finos anofílicos.	
			Negativo	Ausencia de gránulos.	
INMUNODEFICIENCIA	Independiente/ Nominal	Diagnóstico clínico de Inmunodeficiencia secundaria	Positivo	Presente	Solicitud de anatomía patológica
			Negativo	Ausente	
LOCALIZACIÓN EN EL TRACTO GASTROINTESTINAL	Categoría/No nominal	Esófago, estómago, intestino delgado, intestino grueso, recto.	Descriptivo	Descriptivo.	Solicitud de anatomía patológica.
ACTIVIDAD NEUTROFÍLICA	Independiente/ Nominal	Infiltrado inflamatorio agudo: presencia de neutrófilos.	Positivo	Presente / Intensidad en +	Evaluación anatomopatológica.
			Negativo	Ausente	
INFLAMACIÓN CRÓNICA	Independiente/ Nominal	Presencia de linfocitos, plasmáticas y macrófagos.	Positivo	Presente / Intensidad en +	Evaluación anatomopatológica.
			Negativo	Ausente	
NECROSIS	Independiente / Nominal	Necrosis isquémica / Coagulativa	Positivo	Presente	Evaluación anatomopatológica.
			Negativo	Ausente	
INMUNOHISTOQUÍMICA PARA CMV	Independiente/ Nominal	Tinción nuclear y citoplasmática.	Positivo	Presente	Evaluación anatomopatológica.
			Negativo	Ausente	
CONTROL INTERNO DE INMUNOHISTOQUÍMICA	Independiente/ Nominal	Tinción nuclear y citoplasmática	Positivo	Presente	Evaluación anatomopatológica.

Anexo 2

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS		
CODIGO INTERNO		
LOCALIZACIÓN		
TIPO DE LESIÓN		
CITOMEGALIA	X 2	
	X 3	
	X 4	
INCLUSIONES INTRANUCLEARES	INCLUSIONES BASOFILICAS	
	HALO CLARO	
	MEMBRANA NUCLEAR GRUESA	
INCLUSIONES INTRACITOPLASMATICAS	GRANULOS GRUESOS ROJOS	
ACTIVIDAD NEUTROFÍLICA	PRESENTE	- + ++
	AUSENTE	+++
INFLAMACIÓN CRÓNICA	PRESENTE	- +
	AUSENTE	++ +++
NECROSIS	PRESENTE	
	AUSENTE	
INMUNOHISTOQUIMICA	TINCIÓN GRANULAR, NUCLEAR Y CITOPASMÁTICA	PRESENTE
		AUSENTE
INMUNOHISTOQUIMICA CONTROL INTERNO	TINCIÓN GRANULAR, NUCLEAR Y CITOPASMÁTICA	PRESENTE
		AUSENTE

Anexos 3

Histomorfología Immunohistoquímica	BIOPSIAS		
	Cambios citopáticos completos para CMV	Cambios citopáticos incompletos para CMV	Sin cambios citopáticos para CMV
Immunohistoquímica positiva para CMV			
Immunohistoquímica negativa para CMV			

Anexo 4

BIOPSIAS SIN CAMBIOS CITOPATICOS	INMUNOHISTOQUIMICA POSITIVA PARA CMV	INMUNOHISTOQUIMICA NEGATIVA PARA CMV
ACTIVIDAD NEUTROFILICA -		
ACTIVIDAD NEUTROFILICA +		
ACTIVIDAD NEUTROFILICA ++		
ACTIVIDAD NEUTROFILICA +++		
INFLAMACIÓN CRÓNICA -		
INFLAMACIÓN CRÓNICA +		
INFLAMACIÓN CRÓNICA ++		
INFLAMACIÓN CRÓNICA +++		
NECROSIS		