

Neumonitis por citomegalovirus en pacientes con sida fallecidos

Pneumonitis caused by cytomegalovirus in dead aids patients

Dr. Francisco Valdés Cabrera^I, Dr. Carlos Fonseca Gómez^{II}, DrC. Virginia Capó de la Paz^{II}, Dr. Jorge Ponce Vitar^{II}, Dr. Jesús Serrano Mirabal^I, Dr. Sergio Machín García^I, Dr. Alberto Arencibia Núñez^I, MSc. Mariela Forrellat Barrios^I.

^I Instituto de Hematología e Inmunología, La Habana, Cuba

^{II} Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri", La Habana, Cuba

RESUMEN

Introducción: El citomegalovirus (CMV) es considerado un germen oportunista común entre individuos con infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y con frecuencia produce enfermedades en diferentes órganos.

Objetivo: Conocer la incidencia de esta entidad en nuestro medio.

Material y método: Se realizó un estudio descriptivo ambispectivo que incluyó 105 de las 674 autopsias realizadas en pacientes con sida fallecidos en el Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri", con el diagnóstico postmortem de enfermedad por CMV en el período comprendido entre 1986 y 2008. Se describe el comportamiento de variables sociodemográficas, principales órganos afectados, correlación clínico-patológica, hallazgos clínicos y de laboratorio, relación entre el conteo de linfocitos T CD4+ y las formas clínicas de la enfermedad.

Resultados: Predominó el sexo masculino en una proporción 4:1 y el color de piel blanco (80,2 %). El 66,6 % de los casos tenía enfermedad diseminada. Las glándulas suprarrenales (41,9%), el tubo digestivo (30,5%) y el encéfalo (17,1%) fueron los órganos más afectados. La fiebre (51,4%), la diarrea (42,9%), las convulsiones (31,4%) y el desgaste físico (17,1%) fueron los síntomas más frecuentes. Los niveles de lactato deshidrogenasa (LDH) mayores de 600 mmol/L se asociaron fuertemente a CMV como causa de muerte ($p= 0,005$).

Aproximadamente el 70 % de los pacientes tenía menos de 100 células/ μ L y el 37,5 % menos de 50 células/ μ L, aunque esto no influyó de manera significativa en las formas clínicas de presentación ($p=0,641$).

Conclusiones: La enfermedad por CMV se diagnosticó mayormente postmortem, diseminada y asociada con niveles elevados de LDH y conteo de linfocitos T CD4 menor de 100 células/ μ L.

Palabras clave: neumonitis, citomegalovirus, VIH, sida.

ABSTRACT

Introduction: Cytomegalovirus (CMV) is considered a common opportunistic germ in individuals infected with human immunodeficiency virus (HIV) often causing disease in different organs.

Objective: To determine the incidence of this condition in our environment.

Material and Methods: A descriptive, ambispective study that included 105 of the 674 autopsies of AIDS patients died at the Institute of Tropical Medicine "Pedro Kouri, with postmortem diagnosis of CMV disease, between 1986 and 2008. Sociodemographic variables, main organs affected, clinical and pathological correlation, clinical and laboratory findings, relation between CD4 + T cells count and clinical forms of the disease are described.

Results: Males predominated in a ratio 4:1 as well as white skin color (80.2%). 66.6% of patients had disseminated disease. Adrenal glands (41.9%), gastrointestinal tract (30.5%) and brain (17.1%) were the most affected organs. Fever (51.4%), diarrhea (42.9%), seizures (31.4%) and physical consumption (17.1%) were the most frequent symptoms. LDH levels >600 mmol/L were strongly associated to CMV as cause of death ($p = 0.005$). Nearly 70 % of patients had less than 100 cells/ μ L and 37.5 % less than 50 cells/ μ L, although this had no significant influence in the clinical forms of presentation ($p = 0.641$).

Conclusions: CMV disease was mainly diagnosed postmortem, usually spread and in association with high levels of LDH and CD4 count lesser than 100 cells/ μ L.

Keywords: neumonitis, cytomegalovirus, HIV, AIDS

INTRODUCCIÓN

La infección por citomegalovirus (CMV) puede ser congénita o adquirida, y se ha reconocido como un virus que infecta al ser humano

El CMV es considerado un germen oportunista común entre individuos con infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y con frecuencia produce enfermedades en diferentes órganos¹. La citomegalovirus es una de las enfermedades oportunistas que afecta al paciente inmunodeprimido (linfocitos T

CD4+ por debajo de 50 Es bien conocida la morbilidad producida por CMV a nivel de la retina, tractus gastrointestinal y sistema nervioso, no así en otros sitios como el pulmón y glándulas suprarrenales donde se ha cuestionado su significación clínica.

Estudios virológicos preliminares sugieren que un elevado número de copias del ADN de CMV en plasma y altos títulos de antígeno de CMV son factores de riesgo alto para desarrollar afectación de los órganos².

Es sabido que la afección pulmonar por CMV o neumonitis por CMV (CMVP), es frecuente y agresiva en pacientes con trasplante de médula ósea; sin embargo, se ha aislado el CMV en secreciones pulmonares de pacientes infectados con el VIH sin producir enfermedad, por lo que se ha subestimado su importancia como causa de enfermedad letal y el costobeneficio de tratarla en este tipo de paciente. No obstante, algunos autores han resaltado la gran frecuencia con que el CMV se asocia a otras enfermedades oportunistas pulmonares y extrapulmonares incluso como causa de refractariedad al tratamiento y evolución fatal de algunas de ellas como la neumonía por *Pneumocystis jirovecii*^{3, 4}.

La introducción en el año 1996, de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) modificó sustancialmente la epidemiología del sida, especialmente en los países industrializados donde se ha reducido la frecuencia de presentación de las enfermedades oportunistas, fundamentalmente aquellas asociadas a inmunodeficiencia severa, como las enfermedades producidas por CMV y micobacterias atípicas que son raras en la actualidad. La TARGA no solamente ha disminuido la incidencia de estas entidades sino que ha variado su espectro de presentación y el sida, considerado anteriormente como una enfermedad invariablemente fatal, se ha convertido en la actualidad en una afección crónica tratable. Lamentablemente esto no ocurre en los países en vías de desarrollo debido a fenómenos socioculturales, poca disponibilidad de la terapia antirretroviral y dificultad en el acceso a los servicios de salud^{2, 5-7}.

Hasta el momento de realizar este estudio no se conocía el comportamiento de la CMVP como causa de muerte en pacientes cubanos con sida motivó la realización de un estudio que permitiera conocer la incidencia de esta entidad en nuestro medio y que sirviera de base para diseñar estudios analíticos prospectivos sobre el tema.

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, ambispectivo de los pacientes sida con diagnóstico postmortem de enfermedad por CMV en el Instituto Pedro (IPK) en el período de 1986 al 2008. El diagnóstico postmortem se realizó según la clasificación estadística internacional de enfermedades y problemas relacionados con la salud⁸.

Se definió como CMVP todo caso con presencia de células de inclusión citomegálica en el tejido pulmonar asociado a transformación y destrucción celular, donde se demuestre la afectación del pulmón por CMV como causa directa o indirecta de muerte, o como causa concomitante. Como *enfermedad pulmonar concomitante* se definió si además del CMV existió infiltración tumoral, tuberculosis, neumonía bacteriana, etc.

La información fue recogida de los protocolos de autopsias y las historias clínicas de los fallecidos con CMVP, registrados en la base de datos del departamento de Anatomía Patológica del IPK. El total de pacientes que cumplió los criterios de selección fue de 105. En todo momento se garantizó la confidencialidad de los datos.

Se estudiaron las variables: edad, sexo, color de la piel, órganos afectados, correlación clínico patológica, hallazgos clínicos, radiológicos y de laboratorio, relación entre el conteo de linfocitos T CD4 + y las manifestaciones clínicas.

La información recogida fue vertida en una base de datos Microsoft Access y analizada posteriormente con el paquete estadístico Epiinfo 2004. Se utilizaron técnicas de estadística descriptiva como distribución de frecuencias y medidas de tendencia central para variables cualitativas; así como promedio y desviación estándar para variables cuantitativas. Para la búsqueda de asociación entre variables y determinación de significación estadística ($p < 0.05$) se aplicó la prueba de Chi-cuadrado.

RESULTADOS

Del total de 105 fallecidos que presentaron CMVP, 81 pertenecían al sexo masculino. La enfermedad se diagnosticó fundamentalmente en pacientes con edad comprendida entre los 15 y 44 solo el 9,5 % de ellos tenían 45 años o más. No existieron diferencias significativas en cuanto al sexo para los diferentes grupos de edades ($p = 0,160$), aunque se observó una mayor proporción de mujeres en el grupo de 15 a 24 años.

Del total de fallecidos con CMVP, 97 (93,2 %) se diagnosticaron antes del inicio de la TARGA en Cuba y en el 20 % de ellos la CMVP fue considerada la causa directa de muerte. No se demostró una disminución significativa de los fallecidos a consecuencia directa de CMV pulmonar con el inicio de la TARGA. ($p = 0,0825$) (Tabla 1).

Tabla 1. Fallecidos con citomegalovirus pulmonar en la pre- y post- terapia antirretroviral (TARGA)

Causa de muerte	Pre TARGA		Post TARGA		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
Directa	19	19,6	2	25,0	21	20,0
Eventos fisiopatológicos concomitantes	78	80,4	6	75,0	84	80,0
Total	97	100,0	8	100,0	105	100,0

$p = 0,825$

En la [tabla 2](#) se muestran los síntomas y signos presentes en pacientes sin enfermedad pulmonar concomitante (n=35). En dos pacientes no se encontraron síntomas respiratorios. Resulta llamativa la alta frecuencia de aparición de síntomas extrapulmonares en correspondencia con la participación sistémica (más órganos) de la infección por CMV en la mayoría de los casos estudiados, en particular las diarreas y las convulsiones que sugieren participación concomitante del colon y el encéfalo en pacientes con CMVP.

Tabla 2. Síntomas y signos en pacientes sin enfermedad pulmonar concomitante (n=35)

Síntomas y Signos		No.	%
Pulmonares	Disnea	22	62,9
	Tos	9	25,7
	Expectoración	3	8,6
	Estertores húmedos	4	11,4
	Cianosis	2	5,7
Extrapulmonares	Fiebre	18	51,4
	Diarreas	15	42,9
	Convulsiones	11	31,4
	Desgaste	6	17,1
	Vómitos	5	14,3
	Cefalea	4	11,4

La eritrosedimentación acelerada y la anemia fueron los hallazgos de laboratorio más frecuentes (95,6 % y 92,3 %, respectivamente). Se detectó elevación de deshidrogenasa láctica (LDH) en el 100 % de los casos a los cuales se les realizó esta prueba. Las de hepática y renal estuvieron elevadas en casi la mitad de los casos y en el 30 % se presentó leucopenia.

Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre los niveles de LDH en sangre y la CMVP como causa directa de muerte ($p= 0,005$). Este hallazgo estuvo presente tanto en los pacientes que tuvieron cifras de LDH por encima de 600 UI/L ($p= 0,005$) como en aquellos que tenían entre 230 y 600 UI/L ($p= 0,012$).

La [tabla 3](#) muestra el informe radiológico en pacientes sin enfermedad pulmonar concomitante (n=35). En el 75 % de los casos estudiados se observó presencia de áreas focales o múltiples de consolidación en la radiografía de tórax y el 9,4% con radiografía normal o pulmón de distress.

Tabla 3. Informe radiológico en pacientes sin enfermedad pulmonar concomitante (n=35)

Informe Radiológico	No.	%
Opacidad inflamatoria	24	75,0
Infiltrado intersticial	2	6,2
Pulmón de distress	3	9,4
Neumotórax	2	6,2
Patrón reticulonodulillar	1	3,1
Derrame pleural	1	3,1
Radiografía normal	3	9,4

En la tabla 4, se presenta la relación entre las diferentes formas clínicas de la CMVP y el conteo global de linfocitos T CD4+ (n=32). Se encontró que la diseminación a tres o más órganos (40,6 %) y la bronconeumonía (20 %) fueron las formas de presentación más frecuentes y la CMVP se presentó fundamentalmente con los linfocitos T CD4+ por debajo de 100 células/mL resultó llamativa la presencia de esta entidad en dos pacientes con más de 350 células/mL. No se demostró asociación estadística entre la forma clínica de presentación y el conteo global de linfocitos T CD4 + (p = 0,641).

Tabla 4. Distribución según formas clínicas y conteo de linfocitos T CD4 +

Formas Clínicas	Conteo de Linfocitos T CD4 + (células/mL)											
	<50		50 - 99		100 - 199		200 - 350		350 y más		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Diseminada	5	38,5	5	38,5	1	7,7	0	0,0	2	15,3	13	40,6
Bronconeumonía	3	42,9	2	28,6	1	14,3	1	14,3	0	0,0	7	21,9
Distress	3	60,0	1	20,0	0	0,0	1	20,0	0	0,0	5	15,6
Neumonía Lobar	0	0,0	2	50,0	1	25,0	1	25,0	0	0,0	4	12,5
Desgaste	1	50,0	1	50,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	6,3
Neumonía	1	100	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	3,1
Total	12	37,5	10	31,3	3	9,4	5	15,6	2	6,2	32	100

p=0,641

DISCUSIÓN

La frecuencia de CMVP descrita varía considerablemente según la región, el tipo de paciente y los métodos utilizados para el diagnóstico. En estudios de necropsia se ha encontrado evidencia histológica de infección pulmonar entre 29 y 93% de los casos(9) y fue considerada como factor relacionado con la muerte entre el 6 y el 46% de ellos. Sobre la base de estos hallazgos es razonable plantear que el diagnóstico de CMVP puede realizarse en vida y que un tratamiento antiviral oportuno pudiera ser importante para salvaguardar la vida de estos pacientes¹.

No se logró demostrar una disminución significativa de los fallecidos a consecuencia directa de CMVP, probablemente por el pequeño tamaño de la muestra después del inicio de la TARGA ($p= 0,0825$).

La mortalidad causada por CMVP en pacientes inmunosuprimidos, varía considerablemente según la causa de la inmunodepresión y los métodos utilizados para el diagnóstico¹⁰. Utilizando técnicas moleculares se reportó una mortalidad entre el 30 y el 48% de los pacientes con trasplante de progenitores hematopoyéticos, aún en aquellos correctamente tratados. Ya en la era de la TARGA, Bonnet comunicó hallazgos compatibles con esta entidad en las necropsias de pacientes sida fallecidos en Francia, con más frecuencia incluso que otras enfermedades oportunistas pulmonares como neumonía por *Pneumocystis jirovecii* y micobacterias atípicas (67, 56 y 48 eventos, respectivamente)¹¹.

Otros autores han encontrado una disminución de las infecciones oportunistas con el inicio de la TARGA. Ello permite valorar el impacto de la TARGA en general y la eficacia de las drogas antirretrovirales de fabricación nacional, introducidas en Cuba a partir del 2001 como una alternativa más económica que ha garantizado el acceso gratuito de estos medicamentos a la totalidad de las personas con sida en el país, lo que ha sido de amplio reconocimiento internacional^{2, 5, 6, 10, 12-15}.

La gran frecuencia de aparición de síntomas extrapulmonares está en correspondencia con la participación sistémica de la infección por CMV en la mayoría de los casos estudiados, en particular las diarreas y las convulsiones que sugieren participación concomitante frecuente del colon y el encéfalo en pacientes con CMV pulmonar. Godoy encontró la diarrea en el 90% de sus casos¹⁶, Menéndez también observó con frecuencia diarreas y desgaste físico en pacientes con CMV inmunodeprimidos¹⁷.

De forma similar, Martínez García describió en su estudio que el 24,1 % de los pacientes tuvo anemia; 89,1 % leucopenia y los casos con cifras elevadas de LDH tuvieron peor evolución. Esto coincide con los hallazgos del presente estudio pues todos los pacientes con causa directa de muerte atribuida a la CMVP, presentaron cifras de LDH por encima de 600 UI/L^{1, 13, 18}.

Torres planteó que era muy frecuente los paciente con enfermedades hematológicas malignas murieran por CMVP y encontró asociación significativa con la linfopenia ($p < 0,05$)¹⁹, hecho que también se comprobó en la actual serie de pacientes.

Menéndez, en su estudio en pacientes angolanos con el síndrome VIH/sida, encontró asociación significativa entre la velocidad de sedimentación globular y el conteo de linfocitos T CD4+ ($p= 0,00001$); un alto valor predictivo y de pronóstico

de letalidad en estos pacientes. En su estudio se observó que los pacientes con sida avanzado tenían leucopenia y linfopenia. Existía correlación entre el conteo de linfocitos en sangre periférica y el conteo de CD4+. Además se expusieron los hallazgos de laboratorio concordantes con otros estudios.¹⁷ Burgos planteó como criterios de mala evolución en el paciente sida: un conteo de CD4+ por debajo de 200 células/mL, una carga viral por encima de 50000 copias, anemia y eritrosedimentación acelerada²⁰.

En la serie de casos que se presenta fue muy frecuente la anemia como hallazgo de interés en el laboratorio; sin embargo, los resultados fueron diferentes a lo comunicado por otros autores^{2, 21-23}; como la elevación de las transaminasas en cerca de la mitad de los casos.

El citomegalovirus es hepatotrópico; durante la infección aguda en inmunocompetentes puede producir un síndrome semejante a la mononucleosis que cursa con faringitis, linfadenopatías y citolisis hepática acelerada. Existe además un gran cúmulo de evidencias en la literatura de la coinfección frecuente del VIH y los virus de la hepatitis B y C^{24, 25}.

Los resultados de la investigación permiten afirmar que pacientes con CMVP un mayor riesgo de fallecer. La LDH está presente en múltiples órganos y es considerada marcador inespecífico de daño tisular, se ha utilizado para el diagnóstico del infarto agudo de miocardio, trastornos hepáticos, hematológicos y neoplásicos. En el caso del paciente con sida, las causas más frecuentes de elevación de la LDH incluyen *Pneumocystis jirovecii*, histoplasmosis, linfoma no hodgkiniano y tromboembolismo pulmonar, aunque otros autores han demostrado que suele elevarse también en cualquier situación que implique daño extenso de tejidos como la tuberculosis, micobacteriosis atípica, citomegalovirus y otras infecciones oportunistas diseminadas²⁶⁻²⁸.

Butt y col. observaron en pacientes norteamericanos con sida, que junto a las causas antes mencionadas, los pacientes no caucásicos y la toxoplasmosis se asociaban con valores séricos de LDH ≥ 225 UI/L²⁹. Investigadores del IPK plantean que al momento del diagnóstico de la infección por VIH, cifras elevadas de LDH, pueden ser consideradas como factor predictor de mala evolución y progresión rápida a sida.

Los reportes en la literatura de estudios que hayan tratado de asociar los niveles de LDH con la CMVP son muy escasos. Se han descrito cifras muy elevadas de LDH en aquellos casos en los cuales la neumonitis fue causa directa de muerte²³, resultado muy similar a los encontrados en este estudio, donde la totalidad de los casos fallecidos por CMVP tenían niveles séricos de LDH superiores a 600 UI/L.

En un estudio en niños, realizado en Brasilia la forma de presentación más común fue reticulonodular seguido de los pacientes con derrame pleural, neumotórax, nódulos y adenopatías. En cambio Rosselló y colaboradores realizaron TAC de tórax a 108 pacientes consecutivos con evidencia microbiológica o histológica de CMVP y al igual que en este estudio³⁰ encontraron condensación inflamatoria focal o difusa en la mayoría de los casos. Otros hallazgos fueron nódulos pulmonares, patrón intersticial y aspecto de vidrio esmerilado. El derrame pleural y el neumotórax fueron extremadamente raros en los pacientes que no tuvieron otro patógeno pulmonar concomitante^{1, 4}.

Llama la atención que el 9,4 % de los casos tenían radiografía de tórax normal. Este hallazgo tampoco es raro en pacientes inmunodeprimidos con otras. En el año 2001, Estrada encontró ausencia de manifestaciones radiológicas en el 15 % de los pacientes sida con evidencia clínica o microbiológica de neumopatía, lo cual sugiere que la respuesta inflamatoria a nivel del tejido pulmonar depende en parte del estado inmunológico de los pacientes³¹.

La bronconeumonía, ya sea en forma de focos inflamatorios múltiples o de infiltrado intersticial, secundó a la forma diseminada (20 %). En los tres pacientes que se presentaron sin elementos clínicos o radiológicos de lesión parenquimatosa pulmonar dos por desgaste y uno por SR+14 (síntomas respiratorios de más de 14 días de evolución), el conteo de linfocitos T CD4+ fue menor de 100 células/mL, lo cual se corresponde con lo descrito en pacientes inmunodeprimidos con otras pulmonares^{22, 32}.

No se demostró asociación estadística entre la forma clínica de presentación y el conteo global de linfocitos T CD4 + ($p = 0,641$).

Se han propuesto varias hipótesis para explicar porqué la CMVP es frecuente y en pacientes con trasplante de médula ósea y relativamente rara en pacientes infectados por el VIH. Una hipótesis sugiere que la CMVP es una afección de origen inmunopatológico en la cual el sistema inmune de los pacientes trasplantados, en franca regeneración, reacciona de manera exagerada ante la infección pulmonar. Los defensores de esta teoría le confieren a los linfocitos T CD4+ una función fundamental en la generación de esta respuesta inmune y sugieren que este proceso pudiera ser abortivo en pacientes infectados por el VIH, debido a la depleción selectiva de esta subpoblación linfocitaria^{12, 33-35}.

Sin embargo, estudios que correlacionan el inicio de CMVP con la reconstitución inmune que sigue al trasplante de médula ósea, han revelado que los linfocitos T CD4+ aparecen en muy poca cuantía en la sangre de los pacientes en etapas tempranas después del trasplante, momento en el que se diagnostican la mayoría de los casos de CMVP³⁶. Esta entidad tampoco se asocia con frecuencia al síndrome de reconstitución inmune que puede aparecer después del inicio de la TARGA en pacientes con sida. Estas observaciones han puesto en duda la validez de esta teoría mediada por linfocitos T CD4+. Los resultados de la presente investigación tampoco sustentan esta hipótesis pues casi el 70 % de los pacientes que desarrollaron CMVP tenían menos de 100 células y el 37,5 % menos de 50 células/mL^{12, 17, 37-39}.

Existen evidencias inequívocas de que la magnitud y la gravedad de la morbilidad por CMV en el paciente sida, depende del grado de supresión de los linfocitos T CD4+, dado que el 90 % de los infectados con VIH están coinfectados por CMV; los pacientes VIH con un conteo de linfocitos T CD4+ menor de 100 células tienen un alto riesgo de reactivación de los CMV liderando la enfermedad invasiva lo que explica además que en estos casos es más frecuente la enfermedad diseminada que la forma pulmonar aislada⁴⁰.

Varios investigadores han tenido resultados similares. En un estudio realizado por el grupo eurosida se encontró asociación entre un conteo celular menor de 100 células y la aparición de micobacteriosis atípica, toxoplasmosis y CMVP. Por su parte Mc Arthur y Anastos la reportan fundamentalmente en pacientes con menos de 50 células. En cambio otros autores la asocian con niveles ligeramente más altos de

linfocitos CD4+. En un estudio realizado en el año 2007, en un hospital de Moscú, que incluyó a 1209 pacientes con afecciones del tracto respiratorio inferior, se encontró CMVP en 11,7 % de los pacientes con conteos de CD4 inferiores a 200 células^{10, 41}.

El grado de inmunodepresión de los pacientes infectados por el VIH no solo influye en la predisposición para sufrir determinado grupo de enfermedades sino también en la forma en que estas se expresan clínicamente. Un ejemplo clásico lo constituye la tuberculosis pulmonar que presenta patrones clínicos y radiológicos muy diferentes en los pacientes con sida en relación con los inmunocompetentes^{12, 34}. Como ya se ha planteado la CMVP tiene un amplio espectro de presentación que puede llegar desde su expresión asintomática, hasta una neumonía rápidamente fatal, muy parecida a la forma de presentación de otras entidades oportunistas pulmonares como es el *Pneumocystis jirovecii*. Es lógico suponer que al menos en parte las formas clínicas de presentación de esta entidad guarden relación con el grado de inmunodepresión^{40, 42}.

Contrariamente a lo esperado, en el estudio no se demostró asociación entre las formas clínicas de presentación y el conteo de linfocitos T CD4+. Al igual que en un estudio previo realizado por Capó en esta misma institución, la forma diseminada se presentó en poco más del 40 % de los casos, la gran mayoría de ellos con conteos de linfocitos T CD4+ menores de 100 células/ tal y como está ampliamente descrito en la literatura^{10, 12}, aunque llama poderosamente la atención la diseminación en 2 pacientes con más de 350 células hecho inexplicable toda vez que no se trató de pacientes que experimentaron reconstitución inmune tras el inicio de TARGA.

La infección por CMV en el huésped inmunocompetente suele ser asintomática o presentarse en forma de "síndrome de mononucleosis" de duración autolimitada. No obstante, varios autores también han reportado casos de citomegalovirus en este tipo de pacientes⁸.

La CMVP es una causa de muerte poco frecuente en el mundo en pacientes con sida y su incidencia ha disminuido ostensiblemente después de la introducción de la TARGA. A pesar de no haberse demostrado por el reducido número de pacientes, desde hace 6 años no se ha diagnosticado ningún caso. Predominó en pacientes del sexo masculino y color blanco de la piel, en correspondencia con el comportamiento demográfico general de la epidemia de sida en Cuba. Los síntomas más frecuentes fueron: disnea, tos, fiebre y diarreas. La opacidad difusa de aspecto inflamatorio fue el patrón radiológico más frecuente y la eritrosedimentación acelerada, anemia, LDH elevada y conteo de linfocitos T CD4+ menor de 100 células las alteraciones de laboratorio más frecuentes. No se encontró relación entre las formas clínicas de presentación y el conteo de linfocitos T CD4+.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Drew W. Cytomegalovirus. In: Goldman L SA, eds. Cecil Medicine. 24th ed. Philadelphia,PA: Saunders Elsevier; 2011.
2. Alarcón R, Arredondo MR, Samaniego S, Taboada A, Benítez G. Infección por citomegalovirus en Pacientes con SIDA. Rev Inst Med Trop. 2009 Dic;4(2):7-13.

3. Kim T, Mi Moon S, Sung H, Kim M, Kim S, Choi S, et al. Outcomes of non-HIV-infected patients with *Pneumocystis pneumonia* and concomitant pulmonary cytomegalovirus infection. *Scand J Infect Dis*. 2012 Sep;44(9):670-7. doi: 10.3109/00365548.2011.652665.
4. Morrow BM, Samuel CM, Zampoli M, Whitelaw A, Zar HJ. *Pneumocystis pneumonia* in South African children diagnosed by molecular methods. *BMC Res Notes*. 2014 Jan;7:26. doi: 10.1186/1756-0500-7-26.
5. Galvez Ruiz A. Enfermedad infecciosa y práctica clínica en la España del siglo XX: una aproximación a través de las historias clínicas del Hospital del Rey de Madrid (1924-1950) [Tesis Doctoral]. Madrid: Universidad Complutense; 2009.
6. Bruyand M, Thiebaut R, Lawson-Ayayi S, Joly P, Saso AJ, Mercie P, et al. Role of uncontrolled HIV RNA level and immunodeficiency in the occurrence of malignancy in HIV-infected patients during the combination antiretroviral therapy era: Agence Nationale de Recherche sur le Sida (ANRS) CO3 Aquitaine Cohort. *Clin Infect Dis*. 2009 Oct 1;49(7):1109-16.
7. Alp MN, Baykam N, Kural G. Immune recovery uveitis associated with highly active antiretroviral therapy in a patient with CMV retinitis and AIDS despite a low CD4+ T cell count: case report and a review of the literature. *Int Ophthalmol*. 2009 Apr;30(2):183-9.
8. Martinson N, Karstaedt A, Venter W, Omar T, King P, Mbengo T, et al. Causes of death in hospitalized adults with a premortem diagnosis of tuberculosis: an autopsy study. *AIDS Related Articles*. 2007;21(15):2043-50.
9. Haramati LB, Jenny-Avital ER. Approach to the diagnosis of pulmonary disease in patients infected with the human immunodeficiency virus. *J Thorac Imaging*. 1998 Oct;13(4):247-60.
10. Vasil'eva TE, Litvinova NG, Shakhgil'dian VI, Ol'shankii A, Filippov PG, Morozova SV, et al. Pulmonary diseases in patients with HIV infection. *Ter Arkh Related Articles*. 2007;79(11):31-5. [Article in Russian].
11. Bonnet F, Morlat P, Neau D, Viillard JF, Ragnaud JM, Dupon M, et al. [Hematologic and immunologic manifestations of primary cytomegalovirus infections in non-immunocompromised hospitalized adults]. *Rev Med Interne*. 2000 Jul;21(7):586-94.
12. Sungkanuparph S, Chakriyanuyok T, Butthum B. Antiretroviral therapy in AIDS patients with CMV disease: impact on the survival and long-term treatment outcome. *J Infect*. 2008 Jan;56(1):40-3.
13. Akgün K, Huang L, Morris A, Justice A, Pisani M, and Crothers K. Critical Illness in HIV-Infected Patients in the ERA of Combination Antiretroviral Therapy. *Proc Am Thorac Soc*. 2011;8:301-7.
14. Xiao J, Gao G, Li Y, Zhang W, Tian Y, Huang Y, et al. Spectrums of opportunistic infections and malignancies in HIV-infected patients in tertiary care hospital, China. *PLoS ONE*. 2013;8(10):e75915.

15. Sax PE, Sloan CE, Schackman BR, Grant PM, Rong J, Zolopa AR, et al. Early antiretroviral therapy for patients with acute aids-related opportunistic infections: a cost-effectiveness analysis of ACTG A5164. *HIV Clin Trials*. 2010 Sep-Oct;11(5):248-59.
16. Godoy MC, Silva CI, Ellis J, Phillips P, Müller NL. Organizing Pneumonia as a Manifestation of Pneumocystis jiroveci Immune Reconstitution Syndrome in HIV-positive Patients: Report of 2 Cases. *J Thorac Imaging*. 2008 Feb;23(1):39-43.
17. Menéndez Capote R. Caracterización Clínica de pacientes adultos angolanos con VIH/sida: Contribución a la lucha contra el SIDA en África. Luanda [Tesis para optar por el grado de Doctor en Ciencias]. C. Habana: IPK; 2008.
18. Cheng WL, Ko WC, Lee NY, Chang CM, Lee CC, Li CW. Pneumomediastinum in patients with AIDS: a case report and literature review. *Int J Infect Dis*. 2014 Mar; pii: S1201-9712(14)00023-X. doi: 10.1016/j.ijid.2013.12.009.
19. Torres HA, Kontoyiannis DP, Bodey GP, Adachi JA, Luna MA, Tarrand JJ, et al. Gastrointestinal cytomegalovirus disease in patients with cancer: a two decade experience in a tertiary care cancer center. *Eur J Cancer*. 2005 Oct;41(15):2268-79.
20. Burgos D. Infiltrados pulmonares en el paciente VIH/sida: Aspectos clínico-diagnósticos y de evolución terapéutica. [Tesis de Maestría en Infectología y Enfermedades Tropicales]. C. Habana: IPK; 2006.
21. Alarcon Allen A, Baquero-Artigao F. Review and guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of post-natal cytomegalovirus infection. *An Pediatr (Barc)*. 2010 Jan;74(1):52 e1-13.
22. Goussard P, Kling S, Gie R, Nel E, Heyns L, Rossouw GaJ, JT. CMV Pneumonia in HIV-Infected Ventilated Infants. *Pediatr Pulmonol*. 2010 Jul.;45:650-5.
23. Cascio A, Iara C, Ruggeri P, Fries W. Cytomegalovirus pneumonia in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review. *Int J Infec Dis*. 2012;16:e474-9.
24. Ofotokun I, Smithson S, Lu C, Easley K, Lennox J. Liver enzymes elevation and immune reconstitution among treatment-naïve HIV-infected patients instituting antiretroviral therapy. *Am J Med Sci*. 2007 Nov;334(5):334-41.
25. Martinez-Sierra C, Arizcorreta A, Díaz F, Roldán R, Martín-Herrera L, Pérez-Guzmán E, et al. Progression of chronic hepatitis C to liver fibrosis and cirrhosis in patients coinfecting with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus. 2003 Feb 15;36(4):491-8.
26. Lawn SD, Wilkinson RJ, Lipman MC, Wood R. Immune reconstitution and "unmasking" of tuberculosis during antiretroviral therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 Apr 1;177(7):680-5.
27. Kralickova P, Mala E, Vokurkova D, Krcmova I, Pliskova L, Stepanova V, et al. Cytomegalovirus disease in patients with common variable immunodeficiency: three case reports. *Int Arch Allergy Immunol*. 2013;163(1):69-74.

28. Dantsig, II, Panteleev AM, Deinega IV, Shumskaia OV. Successful surgical intervention concerning the complicated cytomegaloviral pneumonia in HIV patients. *Vestn Khir Im I I Grek.* 2013;172(4):78-81.
29. Butt NM, Clark RE. High frequency of positive surveillance for cytomegalovirus (CMV) by PCR in allograft recipients at low risk of CMV. *Bone Marrow Transplant.* 2001 Mar;27(6):615-9.
30. de Otero J, Gavalda J, Murio E, Vargas V, Calico I, Llopart L, et al. Cytomegalovirus disease as a risk factor for graft loss and death after orthotopic liver transplantation. *Clin Infect Dis.* 1998 Apr;26(4):865-70.
31. Estrada U. Alteraciones radiológicas en pacientes VIH, con infección respiratoria aguda [Tesis de Maestría en Infectología y enfermedades Tropicales]. C. Habana: IPK; 2001.
32. Carrillo Esper R. Citomegalovirus reactivation in critical ill intensive care patients. *Gac Med Mex.* 2011 Mar-Apr;147(2):159-62.
33. Noda Albelo AL, Vidal Tallet LA, Pérez Lastre JE, Villafranca RE. Interpretación clínica del conteo de linfocitos T CD4 positivos en la infección por VIH. *Rev Cubana Med.* 2013 Jun; 52(2): 118-27.
34. Ramirez Huaranga MA, Bencosme de Mendez E, Cuadra Diaz JL, Lazaro Polo J, Bujalance Cabrera C. Pneumonitis due to cytomegalovirus during chronic methotrexate treatment. *Reumatol Clin.* 2014 Mar; pii: S1699-258X(13)00198-8. doi: 10.1016/j.reuma.2013.07.010.
35. Sinha A, Abinun M, Gennery AR, Barge D, Slatter M, Cheetham T. Graves' immune reconstitution inflammatory syndrome in childhood. *Thyroid.* 2013 Aug;23(8):1010-4.
36. Kumarasamy N, Venkatesh KK, Vignesh R, Devaleenal B, Poongulali S, Yephthomi T, et al. Clinical outcomes among HIV/tuberculosis-coinfected patients developing immune reconstitution inflammatory syndrome after HAART initiation in South India. *J Int Assoc Provid AIDS Care.* 2012 Jan-Feb;12(1):28-31.
37. Szodoray P, Varoczy L, Papp G, Barath S, Nakken B, Szegedi G, et al. Immunological reconstitution after autologous stem cell transplantation in patients with refractory systemic autoimmune diseases. *Scand J Rheumatol.* 2011 Mar;41(2):110-5.
38. Stover KR, Molitorisz S, Swiatlo E, Muzny CA. A fatal case of kaposi sarcoma due to immune reconstitution inflammatory syndrome. *Am J Med Sci.* 2012 May;343(5):421-5.
39. Huang X, Liu D. Related HLA-mismatched/haploidentical hematopoietic stem cell transplantation without in vitro T-cell depletion: observations of a single Chinese center. *Clin Transpl.* 2011:237-45.
40. Ushiki A, Yamazaki Y, Hama M, Yasuo M, Hanaoka M, Kubo K. Viral infections in patients with an acute exacerbation of idiopathic interstitial pneumonia. *Respir Investig.* 2014 Jan;52(1):65-70.

41. Anastos K, Barron Y, Cohen M, Greenblatt R, Mincoft C. The prognostic importance of changes in CD4 cell count and HIV-1 RNA level in women after initiating highly active antiretroviral therapy. *Ann Intern Med.* 2004 Feb 17;4:140.
42. Santos GC, Parra ER, Stegun FW, Cirqueira CS, Capelozzi VL. Immunohistochemical detection of virus through its nuclear cytopathic effect in idiopathic interstitial pneumonia other than acute exacerbation. *Braz J Med Biol Res.* 2013 Nov 18;46(11):985-92.

Recibido: Enero 16, 2014
Aceptado: Marzo 24, 2014

Dr. Francisco Valdés Cabrera. Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado 8070, La Habana, CP 10800, CUBA.
Tel (537) 643 8695, 8268 Fax (537) 644 2334 Correo electrónico:
rchematologia@infomed.sld.cu