

Infección por citomegalovirus en pacientes VIH/sida

Cytomegalovirus infection in HIV/ aids patients

Dr. Francisco Valdés Cabrera^I, Dr. Carlos Fonseca Gómez ^{II}, DraC. Virginia Capó de la Paz^{II}, Dra. Libet Bosch González^I, Dra. Andrea Menéndez Veitía^I, Dr. Carlos Rivera Keeling^I, Dr. Jesús Serrano Mirabal^I

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

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

RESUMEN

El citomegalovirus (CMV) se considera un microorganismo oportunista común entre individuos con infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), agente causal del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (Sida). La principal consecuencia de la replicación persistente del VIH es la reducción gradual del número de linfocitos T CD4+, lo que eventualmente conduce a la pérdida de la competencia inmunológica. El CMV humano pertenece a la familia de los herpes virus y con frecuencia produce enfermedades en diferentes órganos, principalmente cuando el conteo de linfocitos T CD4+ es muy bajo.

Palabras clave: neumonitis, citomegalovirus, VIH, Sida.

ABSTRACT

The cytomegalovirus (CMV) is considered a common opportunist microorganism among individuals with human immunodeficiency virus (HIV), the causal agent of the acquired immunodeficiency syndrome (Aids). The main consequence of the persistent transduction of HIV is the gradual reduction of the number of T cells CD4+, which eventually causes loss of immunologic competition. This human virus belongs to the family of herpes virus and frequently produces diseases mainly in different organs when the T CD4+ count is very low.

Keywords: pneumonia, cytomegalovirus, VIH, Aids.

INTRODUCCIÓN

La infección por citomegalovirus (CMV) puede provocar una enfermedad infecciosa de amplio espectro clínico, congénita o adquirida, y se presenta de forma diferente en los pacientes inmunocomprometidos. Es reconocido como un virus que infecta al ser humano, por lo que se detectan anticuerpos anti-CMV desde temprana edad.¹ Se le considera un microorganismo oportunista, común entre individuos con infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y con frecuencia produce enfermedades en diferentes órganos, tales como retina, pulmón, suprarrenales, colon y encéfalo.²⁻⁴

ETIOLOGÍA

El CMV es un virus humano que pertenece a la familia de los herpes virus (el miembro más grande de esta) con un genoma de 240 Kb y un diámetro de 200 nm. Contiene un ADN de doble cadena, una partícula "core" o núcleo de 64 nm envuelta en una cápside icosaédrica compuesta por 162 capsómeros. El núcleo viral o "core" se ensambla en el material genético de las células del hospedero. La cápside está rodeada por un tegumento amorfo escasamente definido, rodeado a su vez por una envoltura que contiene lípidos y formada por lo menos de 25-35 proteínas glicoproteínas. Otros virus de esta familia son los herpes virus humanos 1, 2, 6, 7, 8, el virus de la varicela Zóster y el virus de Epstein Barr. Todos inducen infección latente de por vida en sus hospederos y tienen capacidad para transformar células, ya bien sea de sus hospederos o de otros diferentes.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de la infección por CMV es mayor en los países en vías de desarrollo y entre los miembros de los estratos socioeconómicos bajos de los países industrializados. Las fuentes de transmisión incluyen: saliva, leche materna, semen, orina, secreciones cervicales y vaginales, sangre y heces. La transmisión requiere de un contacto cercano debido a que el CMV es muy lábil por lo que la forma más frecuente es por contacto directo de persona a persona; no obstante, puede ocurrir la transmisión indirecta por medio de fómites contaminados.⁵⁻⁷

Vía de Transmisión

1. Intrauterina.
2. Perinatal en el canal de parto.
3. Leche materna.
4. Secreciones respiratorias.
5. Semen y líquidos vaginales.

6. Transfusiones de sangre (aproximadamente en el 5 % de los donantes de sangre los leucocitos circulantes tienen CMV latente).

7. Trasplantes de injertos infectados por virus procedentes de un donante con infección latente.

La velocidad de transmisión depende de la cantidad de virus eliminados que, por lo general, es mucho más alta en las infecciones sintomáticas que en las asintomáticas.

Cerca del 50 % de la población adulta tiene una infección latente por CMV humano; entre el 30 y el 40 % de los homosexuales excretan CMV por orina y sangre y el 95 % tienen un incremento de los niveles de IgM contra el CMV en algún momento de su vida. Los pacientes con VIH que presentan un conteo de linfocitos T CD4+ menor de 100 células/mm³, tienen un alto riesgo de reactivación de los CMV capaces de provocar la enfermedad invasiva.⁸⁻¹⁰

Con frecuencia es difícil establecer la acción precisa desempeñada por el CMV y otros patógenos potenciales en la evolución de la infección por el VIH/Sida, pero existen evidencias inequívocas de que la magnitud y la gravedad de la morbilidad dependen del grado de supresión de los linfocitos T CD4+ ^{2, 8}. Por ejemplo, cuando la terapia antirretroviral logra un aumento en el número de estas células, se produce una disminución de la morbimortalidad por el CMV; pero a pesar de la terapia antirretroviral de alta eficacia (TARVAE) la presencia de niveles persistentes de viremia, determinados por la prueba de la reacción en cadena de la polimerasa, se asocian a un peor pronóstico, independientemente del conteo de CD4+ y de la carga viral.¹⁰

Datos recientes documentan el impacto profundo del uso creciente de la TARVAE en la historia natural de la infección por el VIH, al aumentar el recuento de los linfocitos T CD4+; esto se ha asociado con el descenso de las hospitalizaciones, la disminución del número de infecciones oportunistas y el aumento de la supervivencia de los enfermos². No obstante, este asunto ha tomado un gran valor; dado que el 90 % de los pacientes con VIH están también infectados por el CMV y se cree que está asociado con un incremento en el número de pacientes a los que le han disminuido las opciones de la TARVAE, por lo que experimentan una disminución del número de linfocitos T CD4+ e incremento de la amenaza de la enfermedad por CMV. En nuestro medio esto también puede estar relacionado con una inadecuada adherencia o intolerancia a las drogas antirretrovirales. Esto puede llevar a crear una multiresistencia a las drogas, un diagnóstico tardío de la infección por el VIH, lo que motiva que estos pacientes sean infectados, además, con otras enfermedades oportunistas como la tuberculosis en sus diferentes formas, y retrasa el inicio de la terapia.¹¹

El síndrome de reconstitución inmune se entiende como el desorden inflamatorio atípico asociado con la recuperación inmunológica, y caracterizado por un deterioro clínico paradójico de supuestas enfermedades latentes en los primeros meses de la TARVAE, con una adecuada respuesta virológica e inmunológica. En un estudio prospectivo realizado en Sudáfrica se reporta este síndrome en el 10,4 % de los pacientes a los 6 meses de iniciada la terapia, con una tasa de incidencia total de 25.1 por 100 pacientes/año ¹². Por lo tanto, en el Sida se ha demostrado que la premura del clínico en el inicio de la TARVAE puede agravar el paciente si existen enfermedades oportunistas no diagnosticadas oportunamente, lo que podría provocar la muerte rápida de este.¹³⁻¹⁵ Ello es debido a que, al aumentar el conteo y la actividad de los linfocitos, tanto los citotóxicos como los auxiliares, se produce una respuesta inflamatoria de estos a nivel de los órganos efectores

comprometidos por la enfermedad, por ejemplo, el pulmón, y se agrava la sintomatología del enfermo.¹⁶⁻²³

Al prevenirse en el paciente algunas de las infecciones oportunistas tempranas causadas por *Pneumocystis jirovecii* (Pj) aparecen otras que causan mayor inmunodepresión entre ellas: micobacterias atípicas del complejo *avium* (MAC), CMV, o ambos, que se convierten en entidades de presentación inicial del Sida²⁴. Es así que la tercera entidad en frecuencia en pacientes inmunocomprometidos, lo constituye la neumonitis intersticial por CMV, detrás del síndrome febril y de la mononucleosis infecciosa.

La probabilidad de que un individuo desarrolle una enfermedad oportunista está determinada por cuatro factores:

1. *Estado de inmunodeficiencia*: determinado por el conteo de linfocitos T CD4+, que es el más usado en la práctica médica para estudiar la enfermedad y la probabilidad de aparición de ciertas infecciones específicas; por ejemplo: la incidencia de neumonía por Pj aparece solo cuando este conteo está por debajo de 200 linfocitos T CD4+ / mm³. Es raro que las infecciones producidas por MAC o CMV aparezcan por encima de 100 linfocitos T CD4+ / mm³.
2. *Grado de exposición al patógeno*: hay microorganismos que por su ubicuidad producen lesiones latentes en la mayoría de los individuos inmunocompetentes (tales como el CMV y el Pj). La exposición a otros microorganismos dependen de la población estudiada. Las infecciones por MAC o *Criptococcus neoformans* dependen de la exposición primaria.
3. *Virulencia del patógeno*: el *Micobacterium tuberculosis* y el *Streptococcus pneumoniae* son más probables de producir enfermedad que el MAC.
4. *Empleo de la inmunoprofilaxis contra el patógeno*. Profilaxis contra el Pj, MAC y *Micobacterium tuberculosis*.

CUADRO CLÍNICO

El cuadro clínico provocado por la infección por CMV en los pacientes inmunocomprometidos y específicamente en los enfermos de Sida, la enfermedad puede ser diseminada o no serlo. Entre los principales órganos diana están los ojos, el tracto gastrointestinal, el cerebro, las suprarrenales y el pulmón.^{25,26} La presentación clínica de la infección por CMV diseminada es similar a la del Sida adquirido durante el período neonatal.²⁷

No obstante, se presta interés en la enfermedad pulmonar y específicamente en la neumonitis por CMV, ya que en esta entidad es difícil el diagnóstico y se han indentificado algunas causas:^{30,31}

- a) Curso subclínico.
- b) Enfermedad terminal o diseminación terminal con muchos órganos afectados que puede llegar a ser fulminante.
- c) Infecciones concomitantes.

d) Muchas lesiones en pulmón, hígado y médula ósea tienen una distribución focal y la biopsia puede fallar; además del difícil diagnóstico a pesar del desarrollo de nuevas pruebas.

e) Hay enfermedades diagnosticadas en vida (por Pj, candidiasis), usualmente las primeras manifestaciones del Sida, que son raramente diagnosticadas por autopsia.

Por otra parte, el cuadro clínico es muy florido y puede llegar desde su expresión sintomática hasta una neumonía rápidamente fatal, muy parecida a la forma de inicio de otras entidades oportunistas pulmonares como es la infección por Pj³²⁻³⁴ y en pacientes con Sida la neumonitis intersticial por CMV prácticamente siempre se asocia a Pj o a neumonías bacterianas sobreañadidas, lo que determina la evolución de la enfermedad³⁵. Por otra parte, el CMV suele producir una neumonitis intersticial en receptores de trasplantes autólogos de médula ósea y no suelen complicarse con infecciones por Pj, lo que parece estar en relación con las reacciones injerto contra hospedero.

Las manifestaciones clínicas de presentación más frecuente son: tos, disnea, fiebre y en muchos casos febrícula (excepto en el paciente desnutrido e inmunocomprometido, que por lo general lo que presenta es hipotermia en los casos más severos, o febrícula), cuadro de distrés respiratorio, dolor torácico y abdominal, signos y síntomas del desgaste: pérdida de peso, palidez mucocutánea, decaimiento, anorexia, y otras³⁶. Desde el punto de vista del examen físico pulmonar se puede encontrar: murmullo vesicular disminuido o abolido, estertores sibilantes, crepitantes y otros.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de neumonitis por CMV se hace si se cumplen los siguientes requisitos:³⁷

- Síntomas: fiebre, tos, disnea e infiltrado intersticial.
- Criterios de diagnóstico mínimo:
 - Infiltrado pulmonar.
- Células de inclusión características en tejido pulmonar.
 - Ausencia de otra afectación pulmonar.

Puede aislarse a partir de secreciones bronquiales o del tejido pulmonar del 50 % de los pacientes infectados por el VIH y es controvertido si tienen que estar ausentes otros patógenos pulmonares antes de realizar el diagnóstico de una neumonitis por CMV. Por lo tanto, a pesar de aislarse el CMV en los lavados bronco-pulmonares sin estar produciendo enfermedad en algunos pacientes, se ha demostrado que este aislamiento carece de valor, ya que un patólogo adiestrado puede ser capaz de llegar al diagnóstico al comprobar la transformación de las células del pulmón antes de que se establezcan las lesiones características de la afectación crónica y así poder lograr precozmente un diagnóstico y tratamiento oportunos, porque las células infectadas por CMV están llamativamente aumentadas de tamaño, con grandes inclusiones intranucleares purpúricas rodeadas de un halo claro y pequeñas inclusiones basófilas intracitoplasmáticas.

La diseminación del CMV produce necrosis focal con inflamación mínima prácticamente en todos los órganos, pero especialmente en glándulas salivares, riñones, hígado, pulmones, intestino, páncreas, tiroides, cápsula suprarrenal y cerebro³⁸. Las inclusiones citomegálicas están presentes también en células endoteliales y epiteliales, y son más abundantes en el epitelio tubular renal, hepatocitos y células que tapizan los conductos biliares portales.

En el pulmón, el CMV también infecta las células epiteliales alveolares, macrófagos y células endoteliales y produce una neumonitis intersticial con edema intralveolar, exudado proteináceo y membranas hialinas focales.³⁹

En cuanto a las radiografías, realmente es difícil la interpretación radiológica en esta enfermedad. Puede llegar a verse desde una radiografía normal hasta pasar por diferentes tipos de lesiones de aspecto inflamatorio que están muy relacionadas con el estado inmunológico del paciente en cuestión.

Así, en pacientes con neumonitis por CMV y VIH, *Parkhomenko* y otros autores mostraron las características y el perfil pato-morfológico de las diferentes variantes de lesiones pulmonares de la siguiente forma:⁴⁰⁻⁴²

1. Transformación por CMV de las células en el tracto y compartimiento respiratorio.
2. Neumonías con desarrollo de cavernas y transformación celular por CMV.
3. Alveolitis por CMV productiva y formación de granulomas.
4. Fibrosis pulmonar y adenopatías asociadas con infección por CMV.
5. Transformación de células por CMV en lesiones secundarias por tumorales infecciosas.

Técnica e interpretación de la cuantificación de las células T CD4+

Usualmente se utiliza la citometría de flujo, como se comentó previamente. Para el conteo de células T CD4+ las muestras de sangre se deben procesar dentro de las primeras 18 horas después de la colecta. El conteo absoluto de células T CD4+ puede diferir cuando se utilizan técnicas diferentes o cuando la misma técnica es realizada en laboratorios diferentes. Por tal motivo, estos elementos se deben considerar al interpretar los resultados.⁴³

El conteo normal de células T CD4+ en un adulto se encuentra en un rango de 800 a

1 050 células/mL, con un espectro de variación (2 desviaciones estándares) de 500 a

1 400 células/mL.¹⁶ Este amplio rango de valores de normalidad se debe a que el conteo de células T CD4+ es producto de 3 variables: el conteo global de leucocitos, el porcentaje de linfocitos y el porcentaje de linfocitos T que expresan el antígeno T CD4.¹⁷

Los diferentes laboratorios reportan la relación que existe entre CD4:CD8, que en el individuo normal es superior a 1. La citometría de flujo reporta el porcentaje de células T CD4+; el conteo absoluto se calcula multiplicando el porcentaje por el conteo total de leucocitos. De manera habitual, el conteo absoluto de células T CD4+ y el porcentaje son concordantes y sus valores correspondientes son:

- Conteo absoluto de células T CD4+ > 500 células/mL: se corresponde a T CD4+ > 29 %.
- Conteo absoluto de células T CD4+ entre 200 y 500 células/mL: se corresponde a TCD4+ entre 14 y 28 %.
- Conteo absoluto de células T CD4+ < 200 células/mL: se corresponde a TCD4+ < 14 %.

En el paciente infectado por el VIH, típicamente el laboratorio informa una relación CD4:CD8 menor que 1. Las modificaciones en el conteo global de leucocitos pueden afectar el conteo absoluto de células T CD4+, pero el porcentaje no varía.

Los pacientes infectados por el VIH con un conteo absoluto de células T CD4+ < 200 células/mL son clasificados como Sida por el Centro para el Control de Enfermedades de Estados Unidos de Norteamérica /1993 (*Center of Disease Control* - Estadios de la infección por VIH) y por la Organización Mundial de la Salud¹⁸. Los pacientes con un conteo de células T CD4+ < 200 células/mL están en riesgo de adquirir infecciones oportunistas y deben iniciar profilaxis.

Se considera un cambio significativo en el estado de las células T CD4+ que puede tener implicaciones clínicas, a una variación entre 2 pruebas consecutivas que iguale o supere el 30 % del conteo absoluto o un incremento o decrecimiento en el porcentaje de células TCD4+ en 3 puntos o más.^{44, 45}

Por otra parte, se conoce que la enzima lactato deshidrogenasa (LDH) se considera uno de las principales reactantes de fase aguda debido a la maduración rápida y a la presencia en la circulación periférica de linfocitos auxiliares, que si bien se incrementan en número, son asociados con células inmaduras poco útiles desde el punto de vista inmunológico de la defensa; pero por el contrario, son productoras de linfocinas tóxicas y es clara la asociación de daño endotelial con incremento de los niveles séricos de LDH debido al fenómeno de disenteriosis marcada secundaria y a la respuesta inflamatoria secundaria.⁴⁶

Hay ciertas isoenzimas de la LDH (3, 4 y 5) cuya alteración refleja no solo la producción en las células endoteliales de la vasculatura pulmonar, sino también en los alvéolos; así, prácticamente cualquier alteración de este órgano producirá incremento de la LDH, lo que resulta de gran ayuda clínica. Se considera positiva si existe una elevación de más de 1,5 al valor normal, con lo que se demuestra la existencia de un mayor compromiso vascular intersticial en el paciente inmunocomprometido que no se defiende bien.²³

Existen otros marcadores, como son la velocidad de sedimentación globular (VSG), la hemoglobina y la proteína C reactiva, pero tienen muy poca especificidad con el proceso, además de que su variación es muy lenta, por lo que no se correlacionan rápida y directamente ante la potencial mejoría del paciente o la ausencia de mejoría alguna.

TRATAMIENTO

Se ha demostrado que la TARVAE y la profilaxis contra Pj y el tratamiento precoz y agresivo de las neumonías bacterianas y micóticas sobreañadidas, han alterado la historia natural de esta enfermedad y aumentado la sobrevida media entre 2 y 3

años, así como el llamado "silencio clínico" del VIH y retarda la aparición del Sida.^{11,47}

Se han utilizado y están aprobados antivirales como *ganciclovir*, *foscarnet* y *cidofovir* para el tratamiento de enfermedad grave por CMV. De estos, solo el *ganciclovir* se utiliza para el tratamiento de enfermedad congénita por CMV. Existen reportes que sugieren que el *ganciclovir* se empieza a utilizar para el tratamiento de recién nacidos con enfermedad congénita sintomática por CMV. No obstante, debido a la potencial supresión de la médula ósea, atrofia testicular y porque se desconoce el beneficio sobre el neurodesarrollo a largo plazo, se requieren más estudios antes de utilizarlo rutinariamente. Algunas evidencias sugieren que algunos recién nacidos gravemente enfermos particularmente prematuros con neumonía por CMV se pueden beneficiar del tratamiento con *ganciclovir* y se debe considerar cuidadosamente en casos seleccionados.

La duración del tratamiento con *ganciclovir* o *foscarnet* por vía endovenosa (EV) en la infección pulmonar por CMV se recomienda que sea por no menos de 21 días, con una tasa de respuesta entre el 60 y el 70 %, y aun no está bien avalada la asociación de inmunoglobulina.^{37,48}

Si el paciente tiene una CMV recurrente se plantea el uso del *foscarnet* por un largo período.

Evolución de la enfermedad^{41,49}

Se han descrito diversos factores que pueden influir en la evolución de esta enfermedad.

Dependientes del enfermo:

1. El grado de respuesta citotóxica de los linfocitos T CD4+ frente a antígenos del VIH.
2. El grado de activación inmunitaria.
3. El antígeno HLA clase I, B 27 induce a un progreso más lento de la enfermedad y el B 35, a un progreso más rápido.
4. Edad, sexo.
5. Ejercicio, estrés y el estado emocional.

Otros dependen del virus:

1. La variabilidad genotípica y fenotípica, que determina el uso de los correceptores de entrada del VIH en líneas celulares de monocitos (CCR5) y linfocitos T (CXCR4).
2. Influencia de la carga viral.
3. Presencia de virus defectivo (deleción de NEF).
4. Fenotipo inductor de sincitios.
5. Tasa de replicación.
6. Resistencia.
7. Variabilidad genética. (cuasiespecies)
8. Vía de entrada.

Factores ambientales (cofactores):

1. Otros agentes infecciosos.
2. Fármacos.
3. Tóxicos (metadona, heroína, alcohol, etc.)
4. Transfusiones.
5. Agentes físicos (luz ultravioleta, temperatura elevada).

Es interesante que muchas mujeres y pocos hombres son infectados por múltiples variantes de VIH de una única pareja sexual. En Kenia se realizó un estudio de diversidad del VIH presente en 156 mujeres y 99 tenían múltiples genotipos virales, lo que sugirió que una diversidad genética temprana estaba asociada a una progresión más rápida. Esta característica, al parecer, es de este estudio en particular, porque generalmente no importa el sexo para infectarse con cualquier variante genética, aunque en la actualidad se está observando un fenómeno parecido en homosexuales de muchos países, lo que ha llamado la atención y se encuentra en estudio. Otros correceptores pueden mediar la entrada del virus a la célula entre los que figuran BON 20/ STRL 33 (CXCR 6) y BOB/ GPR 1541⁴¹.

En Cuba se debe estar alerta ante posibles fallos en la vigilancia epidemiológica, lo que provoca un diagnóstico tardío del Sida, llegando estos pacientes con un sistema inmune agotado, alta replicación viral, asociado a falta de la TARVAE o de la instauración tardía de esta, lo que podría conducir a la muerte de un mayor número de pacientes con Sida.

PREVENCIÓN DEL CMV

Existen dos vacunas de virus vivos atenuados: la cepa AD 169 desarrollada en Inglaterra y la cepa Towne 125, aislada de la orina de un lactante con infección congénita y propagada en fibroblastos humanos.

El uso de productos sanguíneos libres de CMV y en lo posible, el uso de órganos de donantes libres de CMV para trasplante, representan medidas importantes para la prevención de la infección por CMV y la enfermedad en pacientes de alto riesgo⁶; de ahí el interés en un seguimiento de la serología para CMV en este tipo de pacientes receptores potenciales de trasplantes.

Inmunización activa

El papel beneficioso de la inmunidad es sustancial, como ilustra el hecho de que la enfermedad más grave sigue a la infección primaria, especialmente en la infección congénita, la infección adquirida por transfusión y la infección en los receptores de trasplantes.

Los candidatos para una vacuna contra CMV incluyen mujeres seronegativas en edad reproductiva y receptores de trasplante de órganos seronegativos.

Las vacunas de virus vivos atenuados, tales como el prototipo de la cepa Towne, son inmunogénicas; pero la inmunidad se pierde muy rápido. Los virus de la vacuna no son transmisibles. La vacuna no protege a los receptores de trasplantes renales

de la infección por CMV, pero parece ser que reduce la virulencia de la infección primaria. En un estudio de la eficacia de la vacuna en mujeres adultas sanas, se encontró que esta no proporcionó protección contra la infección adquirida naturalmente.

Actualmente, existen vacunas de subunidades virales que incluyen las preparaciones de glicoproteínas purificadas (con adyuvantes o sin ellos) y con vectores recombinantes vivos, tales como los adenovirus (HCMV-ad-5), que expresan importantes glicoproteínas de superficie de CMV. Una nueva perspectiva es el desarrollo de una vacuna con glicoproteínas de superficie de CMV; el mejor candidato es gB, UL55 (glicoproteínas 55 y 116), por ser las proteínas más abundantes en la envoltura viral.

La mayoría de los anticuerpos neutralizantes inducidos después de la infección natural parecen estar dirigidos contra la gB, la inmunidad contra esta glicoproteína puede proteger contra la enfermedad congénita por CMV.

A largo plazo, la prevención de la infección congénita por CMV requiere elaborar un programa de vacunación en cuanto se cuente con una vacuna segura y efectiva.^{5,6}

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Botet F, Figueras Aloy J, Alvarez E, de Alba C, Dorronsolo I, Echaniz Urcelay I, et al. Universal cytomegalovirus infection screening in premature newborns less than 1500 g. *An Pediatr (Barc)*. 2014 Oct;81(4):256.e1-4. doi: 10.1016/j.anpedi.2014.01.011.
2. Akgün K, Huang L, Morris A, Justice A, Pisani M, Crothers K. Critical Illness in HIV-Infected Patients in the era of combination antiretroviral therapy. *Proc Am Thorac Soc*. 2011 Jun;8(3):301-7. doi: 10.1513/pats.201009-060WR.
3. 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.
4. 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.
5. Plotkin S. Vaccination against cytomegalovirus, the changeling demon. *Pediatr Infect Dis J*. 1999 Apr;18(4):313-25; quiz 326.
6. Bodaghi B, Del Monte PD, Picard L, Bessia C, Michelson S. Human cytomegalovirus protein pp65 (ppUL83) plays a role in inhibition of host cell proteins synthesis. *Scand J Infect Dis Suppl*. 1995 99:41-2.
7. Gamez SS, Ruiz MP, Navarro Mari JM. Infection by human cytomegalovirus. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014 Feb;32 Suppl 1:15-22.
8. Bronke C, Palmer N, Jansen C. Dynamics of cytomegalovirus (CMV)-specific T cells in HIV-1-infected individuals progressing to AIDS with CMV end-organ disease. *J Infect Dis*. 2005;191:873-80.

9. Jaber S, Chanques G, Borry J. Cytomegalovirus infection in critically ill patients: associated factors and consequences. *Chest*. 2005;127:233-41.
10. Deayton J, Sabin C, Jonson M, Emery V, Wilson P, Griffiths P. Importance of cytomegalovirus viremia in risk of disease progression and death in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Lancet*. 2004;363:2116-21.
11. 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.
12. Murdoch DM, Venter WD, Feldman C, Van Rie A. Incidence and risk factors for the immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV patients in South Africa: a prospective study. *AIDS*. 2008 Mar 12;22(5):601-10.
13. Das R, Sarkar S, Besra M. Bullous disorders as a manifestation of immune reconstitution inflammatory syndrome: A series of three cases. *Indian J Sex Transm Dis*. 2013 Jul;34(2):126-8.
14. Barber DL, Andrade BB, Sereti I, Sher A. Immune reconstitution inflammatory syndrome: the trouble with immunity when you had none. *Nat Rev Microbiol*. 2012 Feb;10(2):150-6.
15. Hibiya K, Tateyama M, Teruya H, Nakamura H, Tasato D, Kazumi Y, et al. Immunopathological characteristics of immune reconstitution inflammatory syndrome caused by *Mycobacterium parascrofulaceum* infection in a patient with AIDS. *Pathol Res Pract*. 2011 Apr 15;207(4):262-70.
16. Von Both U, Laffer R, Grube C, Bossart W, Gaspert A, Günthard HF. Acute cytomegalovirus colitis presenting during primary HIV infection: an unusual case of an immune reconstitution inflammatory syndrome. *Clin Infect Dis*. 2008 Feb 15;46(4):e38-40.
17. Sungkanuparph S, Vibhool A, Mootsikapun P, Chetchotisakd P, Tansupjhaswaswadikul S, Bowonwatanuwong C. Opportunistic infections alter the initiation of highly active antiretroviral therapy in advanced AIDS patients in an area with a high prevalence of tuberculosis. *AIDS*. 2003;17:2129-31.
18. Lederman M, Valdez H. Immune restoration with antiretroviral therapies: implications for clinical management. *JAMA*. 2000;284:223-28.
19. French M, Price P, Stone S. Immune restoration disease after antiretroviral therapy. *AIDS*. 2004 Aug 20;18(12):1615-27.
20. Cheng V, Yuen K, Chan W, Wong S, Ma E, Chan R. Immunorestitution disease involving the innate and adaptive response. *Clin Infect Dis*. 2000 Jun;30(6):882-92.
21. Aberg JA. Reconstitution of immunity against opportunistic infections in the era of potent antiretroviral therapy. *AIDS Clin Rev*. 2000-2001:115-38
22. Rennert W, Kilner D, Hale M, Stevens G, Stevens W, Crewe-Brown H. Tuberculosis in children dying with HIV-related lung disease: clinical-pathological correlations. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2002 Sep;6(9):806-13.

23. Martínez García R. Lactato deshidrogenasa (LDH) y morbilidades asociadas a inmunocompromiso por VIH/sida. (Tesis de Maestría de Infectología y Enfermedades Tropicales). La Habana: IPK; 2006.
24. Morrow BM, Samuel CM, Zampoli M, Whitelaw A, Zar HJ. Pneumocystis pneumonia in South African children diagnosed by molecular methods. *BMC Res Notes*. 2014; 7: 26.
25. Sterling T, Chaisson R. General clinical manifestations of human immunodeficiency virus infection (including the acute retroviral syndrome and oral, cutaneous, renal, ocular, metabolic, and cardiac diseases). In: Mandell GL BJ, Dolin R, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2009.
26. Tun N, London N, Kyaw MK, Smithuis F, Ford N, Margolis T, et al. CMV retinitis screening and treatment in a resource-poor setting: three-year experience from a primary care HIV/AIDS programme in Myanmar. *J Int AIDS Soc*. 2011; 14: 41.
27. Pérez Mato S, Van Dyke R. Pulmonary infections in children with HIV infection. *Semin Respir Infect*. 2002 Mar; 17(1): 33-46.
28. Cascio A, Iara C, Ruggeri P, Fries W. Cytomegalovirus pneumonia in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review. *Int J Infect Dis*. 2012; 16: e474–e9.
29. 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 Oct 25; 8(10): e75915. doi: 10.1371/journal.pone.0075915.
30. d'Arminio Monforte A, Vago L, Lazzarin A, Boldorini R, Bini T, Guzzetti S, et al. AIDS-defining diseases in 250 HIV-infected patients; a comparative study of clinical and autopsy diagnoses. *AIDS*. 1992 Oct; 6(10): 1159-64.
31. Rivero A, Pulido F, Cayla J, Iribarren JA, Miro JM, Moreno S, et al. The Spanish AIDS Study Group and Spanish National AIDS Plan (GESIDA/Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida) recommendations for the treatment of tuberculosis in HIV-infected individuals. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin*. 2013; 31: 672-684. FI: 1.478 (Q4).
32. Menon LR, Divate S, Acharya VN, Mahashur AA, Natrajan G, Almeida AF. Utility of bronchoalveolar lavage in the diagnosis of pulmonary infections in immunosuppressed patients. *J Assoc Physicians India*. 2002 Sep; 50: 1110-4.
33. Drew WL. Cytomegalovirus. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman's Cecil Medicine*. 24th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2011.
34. Crothers K, Thompson B, Burkhardt K, Morris A, Flores S, Diaz P, et al. HIV-Associated Lung Infections and Complications in the Era of Combination Antiretroviral Therapy. *Proc Am Thorac Soc*. 2011 Jun 1; 8(3): 275–81.
35. Carrillo Esper R. Citomegalovirus reactivation in critical ill intensive care patients. *Gac Med Mex*. 2011 Mar-Apr; 147(2): 159-62.

36. 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]. La Habana: IPK; 2008.
37. Bartlett J, Gallart M. Medical Management of HIV Infection, 2005-2006 Baltimore Maryland: The Johns Hopkins University; 2006. p. 346-7.
38. 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 of Infect Dis. 2012 Sep;44(9):670-7. doi: 10.3109/00365548.2011.652665.
39. 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.
40. Goussard P, Kling S, Gie R, Nel E, Heyns L, Rossouw G, et al. CMV Pneumonia in HIV-Infected Ventilated Infants. Pediatr Pulm. 2010 Jul;45:650-5.
41. Parkhomenko I, Tishkevich O, Shagil'dian V, Solnyshkova T, Nikonova E. Pathomorphogenesis of cytomegalovirus lungs lesions in HIV infection. Arkh Patol. 2004 Jul-Aug;66(4):20-3.
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;46(11):985-92.
43. Perfect JR, Casadevall A. Cryptococcosis. Infect Dis Clin North Am. 2008;16:837-74.
44. Meya D, Manabe Y, Castelnuovo B, Cook B, Elbireer A, Kambugu A, et al. Cost-effectiveness of serum cryptococcal antigen screening to prevent deaths among HIV-infected persons with a CD4+ cell count < or = 100 cells/microL who start HIV therapy in resource-limited settings. Clin Infect Dis. 2010;51(4):448-55.
45. 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.
46. Reina J, Weber I, Riera E, Busquets M, Morales C. Usefulness of a real-time quantitative polymerase-chain reaction (PCR) assay for the diagnosis of congenital and postnatal cytomegalovirus infection. An Pediatr (Barc). 2014 May;80(5):299-303. doi: 10.1016/j.anpedi.2013.06.036
47. Corona-Nakamura AL, Arias-Merino MJ. Management of CMV-Associated Diseases in Immunocompromised Patients. In: Price P, Makwana N, Brunt S, eds. Manifestations of Cytomegalovirus Infection. InTech; 2013. DOI: 10.5772/56141. (Citado Enero 25, 2014). Available from: <http://www.intechopen.com/books/manifestations-of-cytomegalovirus-infection/management-of-cmv-associated-diseases-in-immunocompromised-patients>

48. Rodríguez-Barradas M, Stool E, Musher D, Gathe JJ, Goldstein J, Genta R, et al. Diagnosing and treating cytomegalovirus pneumonia in patients with AIDS. Clin Infect Dis. 1996 Jul; 23(1): 76-81.

49. Bégaud E, Feindirongal G, Versmisse P, Ipero J, Léal Germani Y, Morvan J, et al. Broad spectrum of correceptor usage and rapid disease progression in HIV-1-Infected individuals from Central African Republic. AIDS Res Hum Retroviruses. 2003; 19: 551-60.

Recibido: septiembre 25, 2014.

Aceptado: diciembre 15, 2014.

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