

Artículo original

Seroprevalencia de citomegalovirus (CMV) en pacientes infectados con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) en el estado Bolívar, Venezuela

Julman Rosiris Cermeño*, Isabel Hernández de Cuesta

*Departamento de Parasitología y Microbiología. Escuela de Medicina.
Universidad de Oriente. Núcleo Bolívar. Estado Bolívar. Venezuela.*

Recibido 9 de mayo de 2011; aceptado 6 de agosto de 2011

Resumen: El citomegalovirus (CMV) es un agente patógeno ampliamente distribuido en la naturaleza que puede causar infecciones primarias, latentes, crónicas y persistentes. Con el objetivo de determinar la seroprevalencia de CMV en pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana y/o con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida, en el estado Bolívar (Venezuela), se realizó un estudio de corte transversal, donde se detectaron anticuerpos IgG contra CMV mediante ensayo inmunoenzimático en 83 pacientes. Ningún paciente presentó hallazgo clínico de infección del sistema nervioso central. El 94% (n=78) de los pacientes presentó anticuerpos de tipo IgG contra CMV, predominando en el grupo de 20-29 años (n=28; 36,1%) y en el sexo masculino (n=42; 53,8%). Se demostró una seroprevalencia mayor en los pacientes con conteo de linfocitos CD4+ entre 100-200 células/mm³. Se observó asociación estadísticamente significativa entre el incremento de la edad con los títulos de anticuerpos IgG-CMV (p=0,009). La infección por CMV tiene una prevalencia elevada en los pacientes infectados por el virus de inmunodeficiencia humana del estado Bolívar (Venezuela), incrementándose proporcionalmente con la edad.

Palabras clave: citomegalovirus, seroprevalencia, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, Venezuela, virus de inmunodeficiencia humana.

Cytomegalovirus (CMV) seroprevalence in patients infected with human immunodeficiency virus (HIV) at Bolivar State, Venezuela

Abstract: Cytomegalovirus (CMV) is a pathogenic agent widely distributed in nature which can produce primary, latent, chronic and persistent infections. With the purpose of determining CMV seroprevalence in patients infected with human immunodeficiency virus and/or with acquired immunodeficiency syndrome at Bolivar State in Venezuela, we carried out a transversal section study where we detected anti-CMV IgG antibodies by an immunoenzymatic assay in 83 patients. None of the patients presented clinical findings indicating central nervous system infection. Of the 83 patients, 94% (n=78) showed anti-CMV IgG type antibodies, predominating in the 20-29 years group (n=28, 36.1%), and in male sex (n=42, 53.8%). A higher seroprevalence was demonstrated in patients with CD4+ lymphocyte counts between 100-200 cells/mm³. A statistically significant association between age increase and IgG-CMV antibody titers (p=0.009) was observed. CMV infection has a high prevalence in human immunodeficiency virus infected patients at Bolivar State (Venezuela), which increases proportionally to age.

Keywords: cytomegalovirus, seroprevalence, acquired immunodeficiency syndrome, Venezuela, human immunodeficiency virus.

* Correspondencia:
E-mail: jcerme30@gmail.com

Introducción

El citomegalovirus humano (CMVH) es un agente patógeno ampliamente distribuido en la naturaleza; pertenece a la familia de los herpesvirus y es responsable de infecciones persistentes, pero generalmente asintomáticas en personas sanas. Sin embargo, puede causar enfermedad severa

en ausencia de una respuesta inmune efectiva, como en los individuos inmunológicamente inmaduros o inmunocomprometidos. Constituye el principal agente de complicación infecciosa en pacientes infectados por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). Causa retinitis, neumonía, colitis, entre otras, especialmente en pacientes con menos de 50-100 linfocitos T ayudadores CD4⁺/mm³. En la era preterrapia

antirretroviral, 40% de los pacientes con VIH presentaban enfermedad por CMV, disminuyendo a 8% tras la implementación de este tratamiento [1,2]. La seroprevalencia de CMVH varía según la región geográfica, determinada básicamente por parámetros climatológicos y las condiciones socioeconómicas de la población. A nivel mundial, entre el 40 y el 100% de la población adulta es seropositiva [3-5]. El impacto del CMVH se ha incrementado en décadas recientes debido al aumento del trasplante de órganos, a los tratamientos inmunosupresores y a los pacientes infectados por VIH [6]. En los individuos inmunocomprometidos, la infección por CMVH es frecuente y los síntomas dependen del estado del sistema inmunológico [1,6-9].

Aunque aún no se conoce con precisión el proceso de la respuesta inmune que interviene en contra del CMVH, se cree que la inmunidad humoral tiene un papel importante en la protección contra la infección primaria y en la limitación de la severidad de las enfermedades causadas por dicho agente, mientras que la inmunidad celular limitaría la replicación del virus y permitiría la recuperación después de la infección [5].

Tomando en cuenta la importancia que reviste el CMV en los pacientes infectados por el VIH y/o con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), en los que la enfermedad puede tener consecuencias graves, y que en el estado Bolívar, según la literatura médica revisada, no existen estudios previos sobre la seroprevalencia de la infección por CMVH en este grupo de pacientes, se plantea el presente estudio, con la finalidad de determinar la seroprevalencia de la infección por CMVH y describir las características clínicas-epidemiológicas de esta población.

Materiales y métodos

Durante el año 2002 se diagnosticaron 233 casos de pacientes infectados por el VIH en el estado Bolívar; 139 de ellos acudieron a control (Programa de Infecciones de Transmisión Sexual VIH-SIDA/ITS del Instituto de Salud Pública del Ministerio de Salud y Desarrollo Social, estado Bolívar 2002), 84 fallecieron y 10 no asistieron al control.

Se estudiaron 83 pacientes con VIH (60% de los pacientes que asistieron a control, lo que representó el 36% de la población total de pacientes VIH), durante un período de 6 meses. Los pacientes, en forma voluntaria, dieron su consentimiento por escrito para participar en el estudio, y en caso de niños menores de edad, los padres y/o representantes dieron su consentimiento. Se respetaron los principios éticos para la investigación médica en seres humanos, siguiendo los lineamientos de la Declaración de Helsinki de la Asamblea Médica Mundial (52ª Asamblea General, Edimburgo, Escocia, octubre 2000).

Los datos de identificación personal, epidemiológicos (sexo, edad, factores de riesgo, conteo de linfocitos CD4+) y manifestaciones clínicas fueron recolectados de manera independiente en una ficha individual diseñada para tal fin.

Se incluyeron pacientes sintomáticos o no, con infección por el VIH confirmado por Western blot [10].

A cada uno de los pacientes se le extrajo 5 mL de sangre venosa. La sangre se dejó coagular y se separó el suero mediante centrifugación. Las muestras de sueros fueron conservadas a -70 °C, en el Departamento de Parasitología y Microbiología de la Escuela de Ciencias de la Salud "Dr. Francisco Battistini Casalta", hasta su procesamiento.

Para el conteo de linfocitos CD4+ se tomaron 5 mL de sangre venosa y se colocó en un tubo de ensayo al vacío (Vacutainer) con EDTA. Se mezcló por inversión, para evitar la formación de coágulos y se identificó cada uno de los tubos. Estas muestras fueron trasladadas inmediatamente en cavas con hielo seco al Servicio de Inmunología del Hospital "Julio Criollo Rivas", de Ciudad Bolívar, estado Bolívar, donde se determinó el conteo de linfocitos CD4+ mediante procesamiento en un analizador para citometría de flujo automatizado (citofluorometría) (Becton-Dickinson®, Immunocytometry Systems, California). Cada paciente fue categorizado de acuerdo a su estado inmunológico.

A cada muestra de suero se le realizó detección de IgG-CMV, cuantitativa/cualitativa, mediante ELISA (Eti-Cytok-G Plus® -P002033, DiaSorin; Saluggia Vercelli, Italia) interpretando los resultados según los criterios descritos por el fabricante.

El análisis estadístico se realizó utilizando el programa SPSS/PC (Statistical Package for Social Sciences) para Windows versión 15.0. Se realizó estadística descriptiva. Las variables cualitativas se compararon mediante la prueba de Ji cuadrado (Ji^2) y la prueba exacta de Fisher, según correspondiera. Se aplicó el análisis de correlación de Pearson para variables cuantitativas. La asociación de variables implicadas en la transmisión del CMV se realizó mediante un análisis de la varianza con un modelo lineal generalizado. En las comparaciones dos a dos, se aplicó la corrección de Tukey para comparaciones múltiples.

Resultados

En el momento del estudio ninguno de los pacientes presentó hallazgo clínico de infección del sistema nervioso central, ni refirieron alteraciones visuales. El 62,5% (n=50) de los pacientes asistía regularmente a la consulta de infectología de su localidad para control; pero sólo el 51,8% (n= 43) recibía terapia antirretroviral. Ninguno de los pacientes evaluados recibía tratamiento anticitomegalovirus, ni tenían serología previamente realizada.

El 94% (n=78) de los pacientes infectados con el VIH presentó anticuerpos de tipo IgG frente a CMV. La infección por CMV predominó en el grupo etario de 20-29 años (n=28; 36,1%), el sexo masculino resultó el más afectado (n=42; 50,6%). Con relación al conteo de linfocitos CD4+ en las muestras de pacientes seropositivos a CMV se demostró que la mayoría tenía >200 células/mm³ (Tabla 1).

La media de los niveles séricos de IgG-CMV fue 3,31 UI/mL \pm 2,9 UI/mL, con un mínimo de 0,20 UI/mL y un máximo > 10 UI/mL. En este estudio se observaron niveles mayores de IgG anti-CMV (cuantificada) en los hombres que en las mujeres con predominio en los grupos etarios de

20-39 años. En el sexo femenino se observó un aumento gradual de los niveles de IgG anti CMV en el grupo de los 40-49 años.

Cuando la IgG anti-CMV fue cuantificada se demostró un título mayor de anticuerpos en los pacientes infectados

Tabla 1. Características epidemiológicas de los pacientes con VIH y determinación de la IgG a citomegalovirus. Estado Bolívar. Venezuela. 2002.

Características epidemiológicas	n	Positivo a IgG-CMV (%)	Negativo a IgG-CMV (%)	Total
<i>Edad (años)</i>				
0-9	6	(7,2)	0	6 (7,2)
10-19	3	(3,6)	0	3 (3,6)
20-29	28	(33,7)	0	28 (33,7)
30-39	26	(31,3)	0	26 (31,3)
40-49	12	(14,5)	0	12 (14,5)
50-60	3	(3,6)	5 (6,0)	8 (9,6)
Total	78	(93,9)	5 (6,0)	83 (100)
<i>Sexo</i>				
Masculino	42	(50,6)	5 (6,0)	47 (56,6)
Femenino	36	(43,3)	0	36 (43,3)
Total	78	(93,9)	5 (6,0)	83 (100)
<i>Clasificación VIH/SIDA</i>				
VIH	58	(69,9)	5 (6,0)	63 (75,9)
SIDA	20	(24,0)	0	20 (24,0)
Total	78	(93,9)	5 (6,0)	83 (100)
<i>Linfocitos CD4⁺ (cél/mm³)</i>				
< 100	14	(16,9)	0	14 (16,9)
100-199	23	(27,7)	0	23 (27,7)
> 200	41	(49,3)	5 (6,0)	46 (55,4)
Total	78	(93,9)	5 (6,0)	83 (100)
<i>Factores de riesgo</i>				
Homosexual	25	(30,1)	0	25 (30,1)
Heterosexual	43	(51,8)	5 (6,0)	48 (57,8)
Bisexual	2	(2,4)	0	2 (2,4)
Vertical	6	(7,2)	0	6 (7,2)
No refiere	2	(2,4)	0	2 (2,4)
Total	78	(93,9)	5 (6,0)	83 (100)
<i>Procedencia</i>				
San Félix	65	(78,3)	5 (6,0)	70 (84,3)
Puerto Ordaz	2	(2,4)	0	2 (2,4)
Ciudad Bolívar	8	(9,6)	0	8 (9,6)
El Pao	2	(2,4)	0	2 (2,4)
El Dorado	1	(1,2)	0	1 (1,2)
Total	78	(93,9)	5 (6,0)	83 (100)

por el VIH con conteo de linfocitos CD4⁺ entre 100-200 células /mm³ en comparación con aquellos que tenían un conteo mayor de linfocitos CD4⁺ (> 200 células/ mm³). Se observó una correlación lineal negativa entre el conteo de linfocitos CD4⁺ y la edad de los pacientes evaluados (r=-0,278; p=0,011).

La mayoría de los pacientes presentaban síntomas gastrointestinales y pulmonares (89,7% y 17,9%, respectivamente). No hubo relación estadísticamente significativa entre la presencia de estos síntomas y la presencia de anticuerpos IgG-CMV (Tabla 2).

Se observó una correlación lineal positiva entre el incremento de la edad con los títulos de anticuerpos IgG-CMV (r=0,286; p=0,009). No se encontró asociación estadísticamente significativa entre factores de riesgo, conteo de linfocitos CD4⁺ y los títulos de anticuerpos IgG anti-CMV (p>0,05).

Tabla 2. Manifestaciones clínicas en los pacientes infectados con VIH y seropositivos a citomegalovirus. Estado Bolívar. Venezuela.

Manifestaciones clínicas	Seropositivos a IgG-MV n (%)	
Dolor abdominal y diarrea	25	(32,0)
Diarrea	19	(24,3)
Tos	13	(16,6)
Tos y expectoración	14	(17,9)
Cefalea	8	(10,2)
Astenia y rinorrea	5	(6,4)
Tos y rinorrea	5	(6,4)
Diarrea y vómitos	4	(5,1)
Dolor abdominal, mialgias y diarrea	3	(3,8)
Pérdida de peso	3	(3,8)
Cefalea, prurito tenesmo, dolor abdominal y náuseas	3	(3,8)
Dolor abdominal, nauseas	2	(2,5)
Nauseas, prurito anal	1	(1,2)
Dolor abdominal	1	(1,2)

Discusión

La seroprevalencia demostrada de CMV en pacientes infectados por el VIH en el estado Bolívar es elevada (94%). Esta prevalencia es superior a la descrita en otras investigaciones [11-13] lo cual pudiera estar en relación con las diferencias climatológicas y/o condiciones socioeconómicas entre las poblaciones estudiadas; y es similar a la demostrada en un estudio reciente en Chile [14]. Se ha observado una mayor prevalencia de CMV en los pacientes infectados por el VIH que en la población general [15,16]; Salmon-Ceron, describe una seroprevalencia de CMV en la población general del 70%, mientras que en los

individuos con el VIH existe hasta un 90% [17]. En Francia, se señala la incidencia de seroconversión a CMV de 9,2 por 100 personas al año [18].

La adquisición de CMV ocurre a lo largo de la vida, incrementado la frecuencia de infectados en forma progresiva con la edad. En países desarrollados se ha descrito una seroprevalencia de aproximadamente el 60%. En contraste con los países en desarrollo, en los homosexuales y en los grupos de bajo nivel socioeconómico se señala que la seroprevalencia puede exceder al 90% [19], similar a lo observado en este estudio. El aumento significativo de la seroprevalencia dependiente de la edad sugiere que se produce un número importante de infecciones en la edad adulta [3]. La prevalencia de anticuerpos anti-CMV aumenta a medida que incrementa la edad alcanzándose un nivel máximo a los 25 años [20]. Este pico no fue observado en el grupo de pacientes evaluados. Sin embargo, en este estudio se encontró la existencia de dos niveles máximos de anticuerpos IgG, en los grupos etarios entre los 10-19 y 40-49 años de edad, coincidiendo con los períodos de mayor posibilidad de transmisión de la infección, escolaridad y adolescencia, en el primero, cuando se inicia el mayor contacto con amigos en la escuela, en el segundo se inician las relaciones sexuales; y la etapa de adultez, cuando se mantiene una vida sexual activa, situaciones que los expone al riesgo de adquirir la infección por CMV.

Además, se ha postulado que existen dos períodos en la vida en los que se produce la infección, durante los primeros años y durante la adolescencia, en asociación con el comienzo de la actividad sexual; la infección durante los primeros años de la vida guarda relación con contactos familiares o con infecciones adquiridas en guarderías [19,21].

La seroprevalencia global resultó mayor en hombres que en mujeres, aunque no puede descartarse que este resultado se deba al hecho de que la población predominante en el estudio fue la masculina. El aumento de seroprevalencia en ambos sexos por encima de los 20 años correspondería con el segundo período de la vida en el que se producen infecciones por CMV [22].

Los factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad por CMV en los pacientes infectados por el VIH dependen fundamentalmente del estado de inmunosupresión expresado por la disminución del conteo de células CD4+ [16,17]. La enfermedad diseminada por CMV ha sido encontrada en el 90% de los pacientes con inmunodeficiencia severa [23]. Sin embargo, la infección previa también ha sido asociada en forma significativa a un aumento de linfocitos CD4+ y CD8+ así como a la expresión celular de CD56 y HLA-DR [19]. Es importante señalar que la mayoría de los pacientes seropositivos a CMV, presentaron cifras de linfocitos CD4+ mayores de 200 células/mm³, lo cual pudo haber protegido a estos pacientes del desarrollo de manifestaciones de enfermedad por el CMV; sin embargo, hasta qué punto la disminución de esta subpoblación influye en la presencia de infección por este virus, es difícil de precisar, ya que tampoco hubo casos de enfermedad en los pacientes con

contajes menores.

La infección por CMV resulta más frecuente en función del grupo de riesgo, de la edad y del origen geográfico. Ésta es prevalente en las poblaciones de riesgo para la infección por el VIH; aproximadamente el 75% de las personas que usan drogas por vía parenteral, y más del 90% de los hombres homosexuales presentan niveles detectables de IgG contra CMV [1,19,24,25]. En el presente estudio se observó mayor prevalencia de anticuerpos IgG-anti CMV en los individuos heterosexuales a diferencia de los estudios antes mencionados.

Se evidenciaron diversos síntomas gastrointestinales y pulmonares en los pacientes evaluados. Sin embargo, estos síntomas no pueden ser atribuidos exclusivamente a la infección por CMV ya que, para ello, habría que demostrar la viremia, proteínas víricas o detectar el ADN del virus y relacionarlo con los hallazgos clínicos y analíticos de los pacientes. La sintomatología en los pacientes infectados con el VIH y/o SIDA es muy polimorfa y puede ser debida a varios factores, desde infecciones por parásitos los cuales son frecuentes en la población infectada por el VIH del estado Bolívar [26] hasta causas bacterianas, virales, funcionales, neoplásicas, entre otras [13,14]. Con estos resultados es difícil estimar la contribución de CMV en la producción de manifestaciones clínicas en ausencia de cultivos positivos o de determinaciones del ADN viral. Sin embargo, es de hacer notar que la enteritis es frecuente en individuos inmunocomprometidos con infección por CMV [27,28].

La detección de inmunoglobulina IgG anti-CMV en niños sugiere que la infección por CMV ocurrió en edad temprana de la vida. En este trabajo se demostraron anticuerpos anti-CMV en todos los niños evaluados. Varios estudios señalan que la mayoría de las infecciones por CMV son adquiridas [20,29,30]. Sin embargo, la prevalencia de la infección por CMV congénita en hijos de madres VIH positivas parece ser mayor que en la población general [24,27].

En la población pediátrica la prevalencia de infección por CMV adquirida en niños con infección por el VIH oscila entre el 13 y el 84% en función de la edad; y entre 6,6% y 75% en los niños no infectados con edades entre 0-12 años [2,11,12,31]. En lo que se refiere a la infección congénita por CMV en estos pacientes, la prevalencia según diversos estudios oscila entre el 2,7 y el 33% [25,29,32,33].

Este estudio sugiere que es necesario monitorizar cuidadosamente a los pacientes infectados con VIH, para evitar complicaciones severas por reactivaciones de infecciones latentes por CMV, dada la alta seroprevalencia demostrada. Sin embargo, los pacientes seronegativos también deben ser monitorizados frecuentemente, debido a que las primoinfecciones por CMV en este grupo de pacientes inmunocomprometidos suelen ser también severas.

La infección por CMV tiene una prevalencia elevada en los pacientes infectados por el virus de inmunodeficiencia humana del estado Bolívar. La demostración de anticuerpos contra CMV debería ser parte de la evaluación inicial de los pacientes con VIH/SIDA.

Agradecimientos

A la Dra. Norka Baliachi y a la Lic. Ytalia Blanco, por la colaboración prestada durante este estudio.

Referencias

1. Monto H. The history of cytomegalovirus and its diseases. *Med Microbiol Immunol.* 2008; 197:65-73.
2. Taylor GH. Cytomegalovirus. *Am Fam Phys.* 2003; 67:519-24.
3. Emery VC. Cytomegalovirus and the aging population. *Drug Aging.* 2001; 18:927-33.
4. Stagno S, Reynolds DW, Tsiantos A, Fuccillo DA, Long W, Alford CA. Comparative serial virologic and serologic studies of symptomatic and subclinical congenitally and acquired cytomegalovirus infections. *J Infect Dis.* 1975; 132:568-77.
5. Yue Y, Shan S, Barry PA. Antibody responses to rhesus cytomegalovirus glycoprotein B in naturally infected rhesus macaques. *J Gen Virol.* 2003; 84:3371-9.
6. Chatterjee SN, Fiala M, Weiner J, Steward JA, Stacey B, Warner N. Primary cytomegalovirus and opportunistic infections. Incidence in renal transplant recipients. *JAMA.* 1978; 240:2446-9.
7. Jahan M, Islam AK, Tabassum S, Islam MN. Higher prevalence of cytomegalovirus pp65 antigenemia associated with lower CD4+ T lymphocyte count. *Bangladesh Med Res Counc Bull.* 2011; 37:28-33.
8. Pillay T, Adhikari M, Mokili J, Moodley D, Connolly C, Doorasamy T. *et al.* Severe, rapidly progressive human immunodeficiency virus type 1 disease in newborns with coinfections. *PIDJ.* 2001; 20:404-10.
9. Snack E, Washintong K, Avant GR, Eisen GM. Cytomegalovirus enteritis in common variable immunodeficiency. *South Med J.* 2004; 97:96-101.
10. Centers for Disease Control. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR.* 1992; 41: RR-17.
11. Chacón de Petrola MR, Castillo de Febres O, Naveda M, Castro L, Casanova de Escalona L, Flores Chavéz ME. Despistaje de infección por citomegalovirus en niños VIH positivos mediante PCR: relación con serología y evolución clínica. *Arch Venez Puer Ped.* 2007; 70:76-80.
12. Ho M. Epidemiology of cytomegalovirus infections. *Rev Infect Dis.* 1990; 12 Suppl 7: S701-10.
13. Likitnukul S, Bhattarakosol P, Poovorawan Y. Seroprevalence of cytomegalovirus infection in children born to HIV-1 infected women. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2003; 21:127-30.
14. Luchsinger V, Luzoro A, Martínez MJ. High seroprevalence of cytomegalovirus, herpes simplex type 1 virus and Epstein Barr virus infection among human immunodeficiency virus-infected adults. *Rev Med Chil.* 2010; 138:809-14.
15. Robain M, Carre N, Dussaix E, Salmon-Ceron D, Meyer L. Incidence and sexual risk factors of cytomegalovirus seroconversion in HIV-infected subjects. The SEROCO Study Group. *Sex Trans Dis* 1998; 25: 476-80.
16. Rojanawiwat A, Miura T, Thaisri H, Pathipvanich P, Umnajsirisuk S, Koibuchi T, *et al.* Frequent detection of Epstein-Barr virus and cytomegalovirus but not JC virus DNA in cerebrospinal fluid samples from human immunodeficiency virus-infected patients in northern Thailand. *J Clin Microbiol.* 2005; 43:3484-6.
17. Salmon-Ceron D. Primary and secondary prevention of cytomegalovirus infections immunocompromised patients. *Ann Med Intern.* 1997; 148: 246-54.
18. Petrogiannopoulos CL, Kalogeropoulos SG, Dandakis DC, Hartzoulakis GA, Karahalios GN, Flevaris CP, *et al.* Cytomegalovirus enteritis in an immunocompetent host. *Chemotherapy.* 2004; 50:276-8.
19. Doyle M, Atkins JT, Rivera-Matos IR. Congenital cytomegalovirus infection in infants infected with human immunodeficiency virus type 1. *PIDJ.* 1996; 15:1102-6.
20. Griffiths PD, Emery V. Cytomegalovirus In: Richman DD, Whitley RJ, Hayden F, editors. *Clinic Virology.* 2a ed. Washington DC: ASM Press; 2002. p. 433-61.
21. Bale JF, Petheram SJ, Souza IE, Murph JR. Cytomegalovirus reinfection in young children. *J Pediatr.* 1996; 128: 347-52.
22. Almeida LNB, Azevedo RS, Amaku M, Massad E. Cytomegalovirus seroepidemiology in an urban community of São Paulo, Brazil. *Rev Saúde Pública.* 2001; 35:124-9.
23. Makuwa M, Loemba H, Ngouonimba J, Beuzit Y, Louis JP, Livrozet JM. Toxoplasmosis and cytomegalovirus serology in patients infected with HIV in Congo. *Sante.* 1994; 4:15-9.
24. Maiga II, Tounkara A, Coulib LY G, Kouriba B. Seroprevalence of the human cytomegalovirus among blood donors and AIDS patients in Bamako. *Sante.* 2003; 13:117-9.
25. Northfield JW, Harcourt G, Lucas M, Klenerman P. Immunology of viral co-infections with HIV. *Arch Immunol Ther Exp.* 2005; 53:3-12.
26. Cermeño J, Hernández I, Uzcátegui O, Páez J, Rivera M, Balliachi N. Parasitosis intestinal en pacientes infectados con el virus de inmunodeficiencia humana. *Kasmera* 2004; 32:101-7.
27. Mussi-Pinhata MM, Yamamoto AY, Figueiredo LT, Cervi MC, Du G. Congenital and perinatal cytomegalovirus infection in infant born to mothers infected with human immunodeficiency virus. *J Pediatr.* 1998; 132:285-90.
28. Sarreta Terra AP, León Silva-Vergara, Gomes RA, Pereira CL, Simpson AJG, Caballero OL. Monitoring AIDS patients for the development of cytomegalovirus (CMV) disease using multiplex PCR. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2000; 33:583-9.
29. Marín G, Fernández IM, González TI, Saavedra L, Lozano J, Barajas Sánchez V, *et al.* Congenital cytomegalovirus infection in the infants of HIV-infected mothers. *An Pediatr (Barc).* 2005; 62:38-42.
30. Springer KL, Weinberg A. Cytomegalovirus infection in the era of HAART: fewer reactivations and more immunity. *J Antimicrob Chemother.* 2004; 54:582-6.
31. Chandwani S, Kaul A, Bebenroth D, Kim M, John D, Fidelia A, *et al.* Cytomegalovirus infection in human immunodeficiency virus type 1-infected children. *PIDJ.* 1996; 63:583-9.
32. Deayton JR, Mocroft A, Wilson P, Emery VC, Jonson MA, Griffiths PD. Loss of cytomegalovirus (CMV) viraemia following highly active antiretroviral therapy in the absence of specific anti-CMV therapy. *AIDS.* 1999; 13:1203-1206.
33. Griffiths PD, Baboonian C. A prospective study of primary cytomegalovirus infection during pregnancy: final report. *Br J Obstet Gynecol.* 1984; 91:307-15.