

POLIRADICULOMIELOPATIA CAUSADA POR CITOMEGALOVIRUS EN PACIENTES CON SIDA

DUSHYANTHA T. JAYAWEERA¹, LIDIA ISABEL CASSETTI², LUIS ESPINOZA¹, GUSTAVO D. LOPARDO³,
MICHELLE L. HANSMAN-WHITEMAN², ERNESTO G. SCERPELLA¹

¹HIV Adult Service, Department of Medicine, ²Department of Radiology, University of Miami School of Medicine, Miami Florida, USA; ³Fundación del Centro de Estudios Infectológicos (FUNCEI), Buenos Aires

Resumen Se presenta una serie de 7 pacientes con SIDA en quienes se diagnosticó poliradiculomielopatía causada por Citomegalovirus (CMV-PRAM), con el objetivo de evaluar la eficacia del tratamiento con ganciclovir, foscarnet, o la combinación de ambos agentes. Se realizaron evaluaciones clínicas y neurológicas al momento de presentación y durante el tratamiento para el CMV. La fuerza muscular fue establecida de acuerdo a la escala del Medical Research Council (MRC). Se clasificó la respuesta al tratamiento de acuerdo al grado de mejoría en la fuerza muscular. En 6 de los 7 pacientes se observó una mejoría en la fuerza muscular con tratamiento anti-CMV alcanzando grado 4, o una mejoría de por lo menos 3 grados de acuerdo a la escala MRC. El paciente restante tuvo una respuesta intermedia. CMV-PRAM puede ser tratada con ganciclovir o la combinación de ganciclovir y foscarnet con buenos resultados.

Abstract *Cytomegalovirus polyradiculomyelopathy in AIDS.* To evaluate the efficacy of ganciclovir, foscarnet, or the combination of both for the treatment of cytomegalovirus polyradiculomyelopathy (CMV-PRAM), we reviewed the records of seven patients with AIDS, diagnosed with CMV-PRAM. Muscle strength was graded according to the Medical Research Council (MRC) scale. Response to treatment was also classified according to MRC scale, based on the degree of improvement in muscle strength. Six of 7 patients had a good response to treatment, reaching the MRC scale of 4, or improving at least 3 degrees in the same scale. CMV-PRAM may be treated with ganciclovir alone or in combination with foscarnet.

Key words: HIV, AIDS, citomegalovirus, polyradiculomyelopathy

Diferentes síndromes que comprometen el sistema nervioso central y el sistema nervioso periférico han sido descritos en pacientes con SIDA¹. El citomegalovirus (CMV) es responsable de varias de estas complicaciones neurológicas en los pacientes con SIDA, incluyendo encefalitis, mielitis y alteraciones del sistema nervioso periférico.

Existen 2 tipos diferentes de síndromes nerviosos periféricos causados por CMV en pacientes con SIDA: la poliradiculomielopatía (PRAM) y la neuropatía multifocal²⁻⁸. La poliradiculomielopatía o PRAM está caracterizada por el comienzo insidioso de paraparesia flácida, arreflexia, incontinencia urinaria y compromiso sensorial, típicamente con nivel sensitivo, sin afectar la propiocepción o el sentido vibratorio. El reconocimiento de PRAM es importante ya que existen agentes terapéuti-

cos disponibles para el tratamiento de la infección causada por CMV, como el ganciclovir y el foscarnet^{2, 6-7}.

A pesar de que el tratamiento específico de este tipo particular de compromiso neurológico debido a CMV no está totalmente definido en la literatura, el uso temprano de estas drogas puede alterar el curso del proceso infeccioso. En este trabajo presentamos 7 casos diagnosticados de PRAM secundaria a CMV y su respuesta al tratamiento.

Material y métodos

Se incluyen 6 pacientes seropositivos para HIV-1 del Hospital Jackson Memorial de la Universidad de Miami (Miami; Florida, Estados Unidos), diagnosticados entre junio de 1992 y enero de 1995 con PRAM causada por infección con CMV (pacientes N° 1-6). Asimismo, se incluye un paciente HIV-1 seropositivo asistido en la Fundación del Centro de Estudios Infectológicos (FUNCEI), Buenos Aires, Argentina (pacientes N° 7), diagnosticado en enero de 1996 con PRAM secundaria a infección por CMV.

A cada paciente se le realizaron evaluaciones clínicas y neurológicas al momento de presentación inicial y en forma periódica durante el tratamiento para el CMV. La fuerza muscular fue clasificada de acuerdo a la escala del Medical

Recibido: 1-IV-1997

Aceptado: 20-I-1998

Dirección postal: Dr. Gustavo D. Lopardo, FUNCEI, French 3085, 1425 Buenos Aires, Argentina
Fax: 54-1-802-7772 E-mail: funcei@cei.com.ar

TABLA 1.- Escala MRC (Medical Research Council) del grado de fuerza muscular

Grado	Hallazgos al Examen Neurológico
grado 0	ausencia de contracción muscular
grado 1	esbozo de contracción muscular
grado 2	movimiento activo que no puede vencer la fuerza de gravedad
grado 3	movimiento activo en contra de la gravedad
grado 4	movimiento activo en contra de la gravedad y de resistencia
grado 5	fuerza muscular normal

Research Council (MRC) (Tabla 1). Fueron utilizadas las siguientes definiciones:

- 1) Respuesta positiva (RP), mejoría en la fuerza muscular con tratamiento anti-CMV alcanzando grado 4, o una mejoría de por lo menos 3 grados de acuerdo a la escala MRC;
- 2) Respuesta intermedia (RI), mejoría en la fuerza muscular con tratamiento anti-CMV de 2 grados (por debajo de grado 4) de acuerdo a la escala MRC;
- 3) Respuesta negativa (RN), no se observa ninguna mejoría.

La duración de la respuesta al tratamiento se definió como el tiempo transcurrido desde el inicio de la terapia anti-CMV hasta el momento en que el status neurológico secundario a CMV-PRAM presentó deterioro continuo, o hasta la muerte del paciente. En todos los casos se hicieron análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR). En 6 de los 7 casos se obtuvieron estudios de resonancia magnética contrastados de la médula espinal y cauda equina (MRI con gadolinium-DTPA). En el caso restante se realizó una tomografía axial computada (TAC) de cerebro con doble contraste. En algunos pacientes se hicieron estudios de conducción nerviosa.

En 2 de los 5 pacientes que posteriormente fallecieron se obtuvieron necropsias. Fueron utilizados métodos estándar de laboratorio para los cultivos virales de LCR y para las pruebas de inmunohistoquímica para CMV en las muestras obtenidas en las necropsias. En 4 pacientes se realizó análisis del LCR utilizando la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para el DNA viral (CMV-DNA).

Todos los pacientes recibieron tratamiento de inducción con ganciclovir, foscarnet, o la combinación de ambas drogas por un período de 2 semanas, seguida de terapia de mantenimiento; las dosis de ganciclovir intravenoso utilizadas para inducción fueron 5 mg/Kg cada 12 horas, y la misma dosis fue administrada cada 24 horas para el mantenimiento. Se administró foscarnet intravenoso a una dosis de 90 mg/Kg cada 12 Hs para la inducción y la misma dosis cada 24 horas para mantenimiento.

Resultados

Todos los pacientes se presentaron clínicamente con debilidad bilateral de extremidades inferiores, la cual fue seguida al poco tiempo de incontinencia urinaria y compromiso sensitivo caracterizado por dolor en la zona lumbo-sacra, parestesias dolorosas en ambos miembros inferiores, y en algunos casos disminución de la sensibi-

lidad y anestesia en grado variable en miembros inferiores. El paciente N° 7 presentó un compromiso aún más severo con parálisis ascendente que evolucionó hacia la tetraparesia, con compromiso respiratorio severo (25% de la capacidad vital) sin requerimiento de asistencia respiratoria mecánica. Seis de los 7 pacientes tenían historia previa de infecciones oportunistas, y 3 tenían sarcoma de Kaposi (Tabla 2). Un paciente tenía historia previa de retinitis por CMV, y un segundo paciente desarrolló retinitis durante la terapia para CMV-PRAM. Todos los pacientes tenían un recuento de linfocitos CD4 por debajo de 50 células/mm³, y se encontraban recibiendo

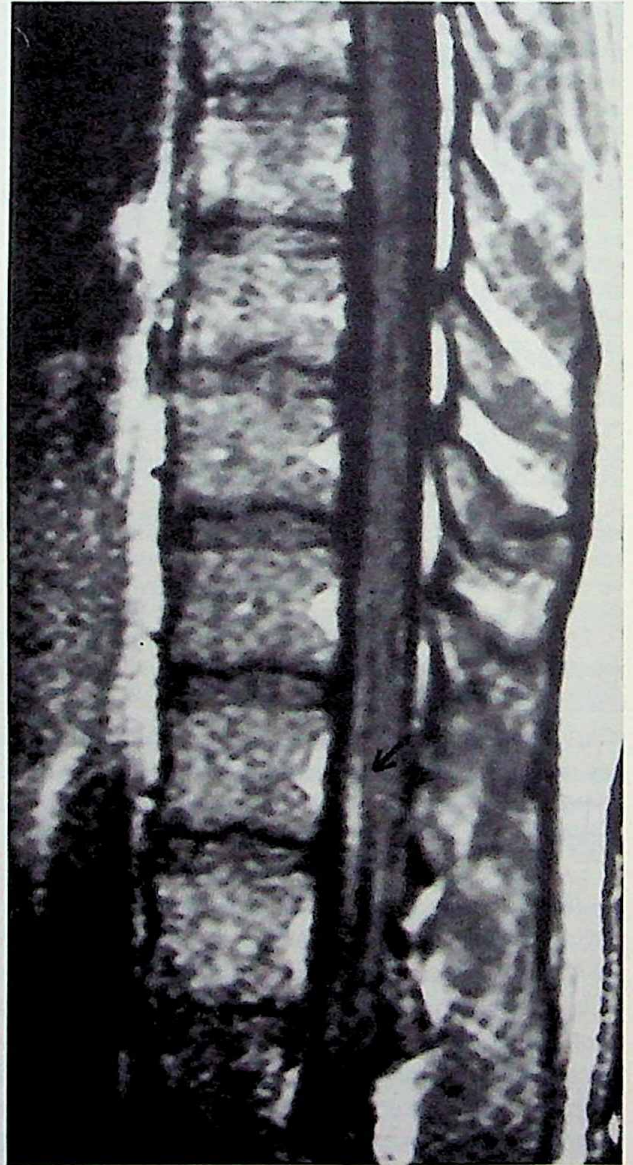


Fig. 1.- Estudio de resonancia magnética nuclear de la médula espinal y cauda equina en un paciente de 30 años de edad con SIDA y diagnóstico de CMV-PRAM (PCR positivo en LCR). La imagen T1 en corte sagital obtenida post-administración de gadolinium-DTPA demuestra refuerzo de contraste (flecha) en la superficie ventral de la cauda equina. Las imágenes T2 fueron normales.

TABLA 2.- Hallazgos clínicos y de laboratorio en 7 casos de poliradiculomielopatía por CMV(CMV-PRAM)

Caso N°	Edad Sexo	Enfermedades oportunistas pre-existentes	Hallazgos clínicos	Hallazgos en LCR	PCR en LCR	CMV-PRAM en la autopsia
1	30/M	PCP	Paraparesia, incontinencia, nivel sensorial T9	766 GBs (65% PMN) Proteínas: 2,38 g/l Glucosa: 380 mg/dl	positivo	ND
2	32/M	PCP, SK cutáneo, linfoma SNC	Paraparesia, incontinencia, nivel sensorial L1	28 GBs (28% PMN) Proteínas: 0,6 g/l Glucosa: 31 mg/dl	ND	presente
3	35/M	PCP	Paraparesia, retinitis	50 GBs (69% PMN) Proteínas: 0,12 g/l Glucosa: 59 mg/dl	positivo	ND
4	44/F	Toxo SNC, SK cutáneo, retinitis-CMV	Paraparesia, anestesia S2-S4 bilateral	12 GBs (12% PMN) Proteínas: 0,23 g/l Glucosa: 98 mg/dl	ND	presente
5	36/F	PCP, Encefalopatía por HIV	Paraparesia, retención urinaria, parálisis parcial III par	1500 GBs (80% PMN) Proteínas: 0,9 g/l Glucosa: 24 mg/dl	positivo	ND
6	40/M	Ninguna	Paraparesia, incontinencia	45 GBs (45% PMN) Proteínas: 0,172 g/l Glucosa: 35 mg/dl	ND	ND
7	33/M	MAC (Diagnóstico de sospecha)	Tetraparesia, retención urinaria, incontinencia, nivel sensorial T10, falla respiratoria	10500 GBs (90% PMN) Proteínas: 0,7 g/l Glucosa:20 mg/dl	negativo	ND

CMV = citomegalovirus; LRC = líquido cefalorraquídeo; PCR = reacción en cadena de la polimerasa; ND = procedimiento no realizado; PCP = neumonía por *Pneumocystis carinii*; SK = sarcoma de Kaposi; Toxo = toxoplasmosis; SNC = sistema nervioso central; MAC = *Mycobacterium-avium* complex; GBs = leucocitos; PMN = leucocitos polimorfonucleares.

terapia antirretroviral para HIV con diferentes combinaciones de nucleósidos.

El examen neurológico de estos pacientes al momento de presentación inicial demostró en todos los casos una paraparesia moderada a severa con arreflexia, disminución del tono del esfínter rectal, además de incontinencia urinaria y fecal en algunos casos. La propiocepción y la sensibilidad vibratoria estuvieron conservadas en todos los pacientes.

Los hallazgos de LCR semejan los de una meningitis bacteriana (Tabla 2), con pleocitosis a predominio de leucocitos polimorfonucleares en 5 de 7 pacientes (casos N° 1, 3, 5, 6, 7). Los pacientes restantes habían comenzado a recibir terapia anti-CMV antes de la obtención de LCR. Todos los pacientes tenían proteínas elevadas en el LCR. Se observó hipogluorraquia (glu-

cosa en LCR < 60 mg/dl) en 5 pacientes. Los cultivos del LCR para CMV fueron negativos en todos los casos. Utilizando la PCR se detectó CMV-ADN en 3 de los 4 pacientes en quienes se hizo esta prueba (casos N° 1, 3, 4). El título de antígeno para *Cryptococcus neoformans* y la prueba de VDRL para sífilis en LCR fueron negativos en todos los casos. Los cultivos de LCR para bacterias, micobacterias, hongos y virus fueron negativos. Los estudios de conducción nerviosa realizados en 4 pacientes (Tabla 3) demostraron la presencia de una poliradiculopatía lumbosacra bilateral. Los estudios de resonancia magnética (MRI) de la médula espinal y cauda equina demostraron un patrón característico en las imágenes T1 contrastadas, dado por refuerzo del contraste en la cubierta pial del cono medular, cauda equina y raíces lumbares. Las imágenes T2 fueron normales (ver foto).

TABLA 3.- Resultados de los estudios de conducción nerviosa en 4 casos de poliradiculomielopatía por CMV

Caso n°	SNAP	Ondas-F	EMG
1	normal	peroneo bilateral: ausente tibial bilateral: ausente	Denervación: de L5 a S1
2	normal	tibial bilateral: ausente	Ausencia de unidades motoras en los músculos inervados por las raíces lumbosacras. Evidencia ocasional de denervación
3	normal	peroneo derecho: ausente peroneo izquierdo: prolongado	Denervación: de L2 a S2 paraespinales
5	normal	peroneo bilateral: ausente tibial bilateral: ausente	Denervación: de L2 a S1

SNAP = potencial de acción nervio sensorial; EMG = electromiograma.

TABLA 4.- Resultados del tratamiento en 7 casos de poliradiculomielopatía por CMV (CMV-PRAM)

Caso N°	Fuerza muscular (escala MRC) pre-tratamiento	Tratamiento	Fuerza muscular (escala MRC) post-tratamiento	Complicaciones en seguimiento	Resultado
1	2	GCV+FCV	4(60 sem.)	Linfoma SNC y SK a 40 sem.	RP, Muerte a 60 sem.
2	0	GCV	3(12 sem.)		RP, Muerte a 12 sem.
3	2	GCV	Demencia-VIH y 4(28 sem.)	falla renal a 24 sem.	RP, pérdida de seguimiento (28 sem.)
4	2	GCV+FCV	SK pulmonar y 4(20 sem.)	encefalitis por CMV	RP, Muerte a 20 sem.
5	0	GCV+FCV	2(6 sem)		RI, Muerte a 12 sem.
6	2	GCV, seguido de FCV	4(24 sem.)	Retinitis por CMV	RP, Muerte a 28 sem.
7	0	GCV+FCV	3(16 sem.)		RP, Muerte a 26 sem.

GCV = ganciclovir; FCV = foscarnet; sem. = número de semanas en tratamiento; SNC = sistema nervioso central; SK = sarcoma de Kaposi; CMV = citomegalovirus; RP = respuesta positiva; RI = respuesta intermedia.

Todos los pacientes demostraron cierto grado de mejoría en la función motora (Tabla 4). Se observaron respuestas positivas (RP) en 6 pacientes (casos N° 1, 2, 3, 4, 6, 7), y una respuesta intermedia (RI) en el paciente restante. La duración de la respuesta al tratamiento fue de 28 a 60 semanas. El paciente N° 2 demostró una RP transitoria pero falleció a las 12 semanas de tratamiento debido a un linfoma primario del sistema nervioso central. En el caso del paciente N° 6 la terapia se

cambió de ganciclovir a foscarnet debido a la aparición de toxicidad hematológica y desarrollo de retinitis a las 20 semanas. Cuatro pacientes recibieron terapia combinada con ganciclovir y foscarnet (casos N° 1, 4, 5, 7), tres de ellos tuvieron RP. Ninguna de las muertes pudo ser atribuida a parálisis ascendente secundaria a CMV-PRAM. Sin embargo, se encontraron evidencias de enfermedad causada por CMV en la médula espinal de los pacientes a quienes se les realizaron necropsias.

Discusión

Los pacientes con CMV-PRAM se presentaron con hallazgos neurológicos característicos, debilidad de extremidades inferiores que progresa a paraparesia, asociada con arreflexia, dolor lumbo-sacro e incontinencia urinaria. Los síntomas sensitivos típicos incluyen la presencia de un nivel sensitivo o pérdida segmentaria de la sensibilidad, manteniéndose conservadas la propiocepción y la sensibilidad vibratoria. La enfermedad en sí es relativamente característica en cuanto a su presentación clínica.

Existen considerables evidencias que sugieren que muchos de los casos de PRAM asociados a SIDA son debidos a infección por CMV a nivel de las raíces nerviosas en la médula espinal¹. Los hallazgos del LCR en CMV-PRAM son similares a los de una meningitis bacteriana, con predominio de polimorfonucleares, glucosa baja y contenido elevado de proteínas. La demostración de células citomegálicas en la citología y el cultivo de LCR para CMV confirman el diagnóstico, pero son raramente positivos en estos pacientes. En estos casos, el estándar para establecer el diagnóstico de enfermedad por CMV es la detección de antígenos de CMV o del ADN viral (CMV-ADN) en los tejidos patológicos. La detección de CMV-ADN se ha visto facilitada con el uso de la PCR. En este estudio, el diagnóstico de CMV-PRAM fue confirmado por PCR y/o hallazgos en la necropsia en 5 de los 7 pacientes. En el caso de los pacientes N^o 6 y 7, se observó el síndrome de presentación característico junto con la respuesta a tratamiento anti-CMV, lo que sugiere el diagnóstico en base a la respuesta clínica. A pesar de que otros miembros de la familia de los Herpesvirus pueden responder a este tipo de terapia, hasta el momento no han sido reconocidos otros virus como causas de PRAM en pacientes infectados con HIV.

El estudio de resonancia magnética (MRI) de la médula espinal lumbo-sacra en pacientes con paraparesia, es esencial para excluir el diagnóstico de compresión espinal debida a absceso o tumor epidural. En nuestros pacientes, los hallazgos de refuerzo con contraste difuso a lo largo de la raíz nerviosa espinal en MRI, son similares a hallazgos previamente reportados en la literatura en asociación con CMV-PRAM⁹⁻¹⁰. A pesar de que este refuerzo del contraste a lo largo de la raíz nerviosa en MRI es un hallazgo inespecífico, puede ser altamente sugestivo de CMV-PRAM, en un paciente con clínica compatible.

En ausencia de tratamiento para CMV-PRAM, la enfermedad por lo general progresa rápidamente en un período de 2-3 semanas⁴⁻⁵. La respuesta al tratamiento de los pacientes con CMV-PRAM ha sido discutida previamente en la literatura y comparada a los casos en los cuales no se utiliza ningún tratamiento²⁻¹³. Cuando se

agrupan los resultados de todos estos reportes previos, observamos que 33 de 39 pacientes diagnosticados con CMV-PRAM fueron tratados con ganciclovir o foscarnet. En 26 de los 33 pacientes tratados (78%) se observó una respuesta al tratamiento con mejoría de la fuerza muscular.

En la presente serie, 6 de 7 pacientes demostraron una RP por tiempo mayor de 20 semanas y hasta 60 semanas en un caso. El paciente que presentó la mejor respuesta al tratamiento en esta serie fue tratado en forma temprana con el doble de la dosis habitual de ganciclovir, usándose luego una dosis estándar con el agregado de foscarnet al régimen de tratamiento. La rapidez de respuesta al tratamiento con ganciclovir o foscarnet en pacientes con CMV-PRAM depende de la severidad de los síntomas al momento de iniciar la terapia. Los pacientes que presentan menor grado de daño de la médula espinal lumbo-sacra, pueden recuperarse luego de varias semanas, mientras que los pacientes con daño más severo requieren un tiempo mayor. Si los pacientes responden inicialmente al tratamiento, la enfermedad puede mantenerse controlada mientras se continúa con la administración del tratamiento anti-CMV de por vida. Los pacientes que no responden al tratamiento, probablemente tengan ya cambios neuropatológicos irreversibles al inicio del mismo.

El ganciclovir tiene un pasaje limitado al LCR, con una concentración que alcanza en promedio el 41% (rango 26%-70%) de la concentración plasmática. La difusión del foscarnet al LCR es similar (40% de la concentración plasmática)¹⁴⁻¹⁵.

Una concentración de las drogas por debajo del nivel terapéutico para CMV en LCR y a nivel de las raíces ventrales espinales puede explicar en parte los resultados no satisfactorios con el tratamiento actual de esta enfermedad. Si no se pueden administrar dosis intravenosas lo suficientemente altas de ganciclovir o foscarnet, debido a la posibilidad de toxicidad, una manera alternativa de aumentar la disponibilidad de estas drogas a nivel tisular, podría incluir la inyección local en bajas concentraciones a nivel intratecal o epidural, de manera similar a la administración intra-vítrea de ganciclovir en casos de retinitis secundaria a CMV. Esta puede ser una forma alternativa o complementaria de tratamiento a ser considerada en el futuro.

La terapia de combinación con ganciclovir y foscarnet ha sido utilizada infrecuentemente en el tratamiento de CMV-PRAM. En nuestra serie, 4 pacientes fueron tratados de esta manera, de los cuales 3 demostraron una RP, el paciente restante tuvo una RI. Nuestras observaciones sugieren un beneficio potencial de dicha combinación.

El uso de terapia de combinación puede ser considerado en:

1) pacientes en quienes se sospecha la posibilidad de resistencia a ganciclovir o foscarnet, como es el caso de pacientes que desarrollan CMV-PRAM mientras reciben tratamiento anti-CMV por más de 3 meses (pacientes con retinitis, pacientes recibiendo profilaxis con ganciclovir oral); y

2) pacientes con CMV-PRAM que no responden al tratamiento inicial usando una sola droga (ganciclovir o foscarnet) luego del período inicial de inducción de 2-3 semanas.

En el futuro debería considerarse el uso de estrategias que permitan alcanzar una concentración lo suficientemente alta de ganciclovir o foscarnet a nivel de las raíces nerviosas espinales lumbo-sacras. También será necesario evaluar la posibilidad de que la terapia de combinación anti-CMV pueda resultar en actividad sinérgica antiviral sin ocasionar un aumento de la toxicidad.

Bibliografía

1. Simpson DM, Tagliati M. Neurological manifestations of HIV infections. *Ann Intern Med* 1994; 121: 769-85.
2. Chen BA, Mc Arthur JC, Grohman S, Patterson B, Glass JD. Neurologic prognosis of cytomegalovirus polyradiculomyelopathy in AIDS. *Neurology* 1993; 43: 493-9.
3. De Gans J, Portegies P, Tiessens G, Troost D, Danner SA, Lange JMA. Therapy for cytomegalovirus polyradiculomyelitis in patients with AIDS: treatment with ganciclovir. *AIDS* 1990; 4: 421-5.
4. Eidelberg D, Strotel A, Vogel H, Walter P, Kleefeld J, Crumpacker CS III. Progressive polyradiculopathy in acquired immune deficiency syndrome. *Neurology* 1986; 36: 912-6.
5. Mahieux F, Gray F, Fenelon G, Gherardi R, Adams D, Guillard A et al. Acute myeloradiculitis due to cytomegalovirus as the initial manifestation of AIDS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989; 52: 270-4.
6. Gravelleau PH, Perol R, Chapman A. Regression of cauda equina syndrome in AIDS patients being treated with ganciclovir. *Lancet* 1989; 2: 511-2.
7. Tokumoto JIN, Hollander H. Cytomegalovirus polyradiculopathy caused by a ganciclovir-resistant strain. *Clin Infect Dis* 1993; 17: 854-6.
8. Rouillet E, Assuerus V, Gozlan J, Ropert A, Said G, Baudrimont M et al. Cytomegalovirus multifocal neuropathy in Aids: analysis of 15 consecutive cases. *Neurology* 1994; 44: 2174-82.
9. Talpos D, Tien RD, Hesselink JR. Magnetic resonance imaging of AIDS-related Polyradiculopathy. *Neurology* 1991; 41: 1995-7.
10. Hansman-Whiteman ML, Dandapani BK, Shebert RT, Donovan-Post MJ. MRI of AIDS-related polyradiculomyelitis. *J Comput Assist Tomogr* 1994; 18: 7-11.
11. So YT, Olney RK. Acute lumbosacral polyradiculopathy in acquired immunodeficiency syndrome: experience in 23 patients. *Ann Neurol* 1994; 35: 53-8.
12. Jentilis V, Lemaitre MO, Robert J, Gaudouen Y, Krivitzky A, Delzant G. Subacute polyneuropathy with encephalopathy in AIDS with human cytomegalovirus pathogenicity? *Lancet* 1990; 2: 1039.
13. Fuller GN, Gill SK, Guilloff RJ, Kapoor R, Lucas SB, Sinclair E, et al. Ganciclovir for lumbosacral polyradiculopathy in AIDS. *Lancet* 1990; 335: 48-9.
14. Jacobson MA, Mills J, Rush J, O'Donnell JJ, Miller RG, Creco C, et al. Failure of antiviral therapy for acquired immunodeficiency syndrome-related cytomegalovirus myelitis. *Arch Neurol* 1988; 45: 1090-2.
15. Drew WL. Cytomegalovirus infection in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 608-15.

New medicine and new methods of cure always work miracles for a while.

Nuevas drogas y nuevos métodos de tratamiento siempre resultan milagrosos por un tiempo.

William Heberden (1710-1801)

Comentarios on the History and Cure of Diseases