

Anticuerpos anticitomegalovirus y anti-virus de Epstein Barr pretrasplante renal en Cuba

Renal pretransplant anti-citomegalovirus and anti-Epstein Barr virus antibodies in Cuba

Lelyem Marcell Rodríguez, Luz M. Morera Barrios, Arturo Chang Monteagudo, Catalino Ustariz García, Antonio Bencomo Hernández

Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: las infecciones virales postrasplante de órganos sólidos constituyen las principales causas de morbilidad y mortalidad de los pacientes trasplantados. En Cuba se introdujo recientemente la detección de anticuerpos clase IgM e IgG, antivirales de Epstein Barr (EBV) y anticitomegalovirus (CMV) mediante técnicas de ELISA con analizador automático como parte del aseguramiento pretrasplante renal.

Objetivo: determinar la prevalencia de las infecciones en los pacientes en espera de trasplante renal y si existe asociación entre la presencia de anticuerpos anti-EBV y anti-CMV con posibles eventos sensibilizantes y la presencia de anticuerpos anti-HLA.

Métodos: se estudiaron 1 179 muestras de pacientes en espera de trasplante renal, entre agosto de 2013 y diciembre de 2014. Se realizaron 4 técnicas de inmunoensayos enzimáticos (ELISA) de tipo heterogéneo, no competitivo, cuantitativo e indirecto usando los estuches comerciales: *Cytomegalovirus IgG ELISA*, *Cytomegalovirus IgM ELISA*, *Epstein-Barr virus VCA IgG* y *Epstein-Barr virus VCA IgM*. El estado de aloinmunización anti-HLA clase I y II se definió de acuerdo a los estudios realizados por ELISA con los estuches comerciales: *LIFECODES QuikScreen* y *LIFECODES B-Screen*. Se empleó el estadígrafo *Chi cuadrado* de independencia para determinar la existencia de asociación entre la presencia de anticuerpos y el sexo, las transfusiones sanguíneas, trasplantes previos, hepatitis B, C y anticuerpos anti-HLA.

Resultados: la prevalencia de infección con estos virus fue semejante en sujetos sanos y pacientes en espera de trasplante renal. Existió asociación entre IgM anti-CMV, IgG anti-CMV y IgM anti-EBV con el sexo, e IgG anti-CMV con las transfusiones,

la seropositividad para la hepatitis C y los anticuerpos anti-HLA clase I.

Conclusiones: se hace necesario tomar medidas para evitar el contagio peritrasplante por transmisión sanguínea de los pacientes seronegativos a estos virus pues debido a la inmunosupresión que provocan constituyen un riesgo para el éxito del trasplante renal.

Palabras clave: citomegalovirus; virus de Epstein Barr; anticuerpos anti-HLA; hepatitis C; hepatitis B; transfusiones; trasplante renal; anticuerpos anti EBV; anticuerpos anti CMV.

ABSTRACT

Introduction: Solid organ post-transplant viral infections are the main cause of worldwide morbi-mortality in transplanted patients. In Cuba it has been recently introduced the IgM and IgG anti Epstein Barr (EBV) and anti Citomegalovirus (CMV) antibody detection by ELISA with automatic analyzers as part of the pre transplant studies.

Objective: to know population viral infection prevalence and to find possible association between anti EBV and anti CMV antibodies with sensitizing events and anti-HLA antibodies.

Methods: An investigation was carry out using 1179 samples from patients waiting for renal transplant at the Institute of Hematology and Immunology since August 2013 to December 2014. Four enzyme immunoassay (ELISA) heterogeneous type, non-competitive, quantitative and indirect were performed using commercial kits: Cytomegalovirus IgG ELISA, IgM ELISA Cytomegalovirus, Epstein-Barr virus VCA IgG and Epstein-Barr virus VCA IgM. Alloimmunization state anti-HLA class I and II are defined according to studies by ELISA with commercial kits: LIFECODES QuikScreen and LIFECODES B-Screen. Chi square test of independence was used to determine the existence of association between the presence of antibodies and sex, blood transfusions, previous transplantation, hepatitis B, C and anti-HLA antibodies.

Results: It was found that the viral infection prevalence was the same as other populations, association of IgM anti CMV, IgG anti CMV and IgM anti EBV with sex and IgG anti CMV with blood transfusions, hepatitis C seropositivity and anti-HLA class I antibodies.

Conclusions : It is necessary to take measures to avoid peritransplant contagion of seronegative patients to theseviruses by blood transmission due to the immunosuppression that they cause, in order to obtain a renal transplant success.

Keywords: citomegalovirus; Epstein Barr virus; anti-HLA antibodies; hepatitis C; hepatitis B; transfusions; renal transplant; anti EBV antibodies; anti CMV antibodies.

INTRODUCCIÓN

Las complicaciones infecciosas postrasplante de órganos sólidos, incluido el renal, constituyen la principal causa de morbilidad y mortalidad de estos pacientes a nivel mundial. Entre ellas las infecciones virales ocupan un lugar importante,

particularmente la familia de los herpes virus, encabezada por el citomegalovirus (CMV).¹

Debido al estado de inmunodepresión del paciente y a la indicación de agentes inmunodepresores cada vez más potentes, muchas de estas infecciones virales comprometen el estado funcional del injerto renal, y generan episodios de rechazo.²

El virus de Epstein Barr (EBV) se ha vinculado con el síndrome proliferativo postrasplante que se produce en el 2 % de los pacientes renales seropositivos y en el 30 % de los seronegativos para EBV trasplantados;³ este incluye desde la mononucleosis infecciosa hasta linfomas muy agresivos de células B. En los casos de toma renal, el riñón es el segundo órgano más afectado por la infección con este virus, se debe realizar el diagnóstico diferencial con una forma aguda de rechazo.²

El CMV tiene al injerto renal como un órgano diana frecuente, tanto de infecciones subclínicas como activas y puede predisponer a la aparición de rechazo agudo por mecanismos en los que se implica la probable desregulación de antígenos HLA tipo II. Por último, la infección por CMV se ha identificado como un factor de riesgo para el desarrollo de rechazo crónico, aunque restringida a pacientes con infección por CMV y rechazo agudo previo.²

El 90 % de los adultos a nivel mundial tiene anticuerpos anti CMV⁴ y del 40 al 80 % anti EBV;² estos son virus latentes, o sea, que permanecen en el células del cuerpo de por vida luego de la infección.

Tanto los pacientes seropositivos como los seronegativos a la infección con estos virus tienen riesgo de presentar complicaciones debido a la reactivación, reinfección o primoinfección con CMV o EBV durante el postoperatorio; pero cuando la infección primaria o primoinfección ocurre debido al injerto renal o a transfusiones alrededor inmunodepresión de estos pacientes, de ahí que resulte importante que se realice en el aseguramiento inmunológico pretrasplante la serología (anticuerpos IgG e IgM) antiCMV y antiEBV, como parte de la evaluación por infectología.

La importancia de esta serología es determinar el riesgo para el desarrollo de enfermedad en la etapa postrasplante. El riesgo puede clasificarse en: *bajo*: cuando la serología (IgG e IgM) es negativa en el donante (D-) y en el receptor (R-), *alto*: cuando la serología es positiva en el donante (D+) y negativa en el receptor (R-), siendo el mecanismo de infección una primoinfección por CMV e *intermedio*: cuando la serología del receptor es positiva (R+) y la serología del donante positiva o negativa (D+/-), siendo el mecanismo de infección una reactivación del CMV o una infección *de novo* por otra cepa de dicho virus (presente en el donante).⁶

Históricamente para el CMV, entre el 60-80 % de los receptores seronegativos (R-) de donantes seropositivos (D+) desarrollaban la infección y entre el 10-15 % presentaban la enfermedad si no recibían ningún tratamiento preventivo. De estos receptores enfermos, el 30 % hacían neumonitis con una mortalidad hasta del 15 %. En los grupos serológicos D+/R+ y D-/R+ la incidencia de la enfermedad aguda es mucho menor, pero el grupo D+/R+ tiene la más baja supervivencia de injerto y receptor al tercer año postrasplante.⁷

Esto hace necesario caracterizar el estado serológico contra estos virus de los pacientes en espera de trasplante renal y determinar la existencia de relación entre la presencia de anticuerpos antiCMV, antiEBV y posibles eventos sensibilizantes, como las transfusiones y los trasplantes previos, así como la concomitancia con la infección con los virus de las hepatitis B, C, y anticuerpos anti-HLA.

MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio analítico, observacional, de corte transversal que incluyó a los primeros 1 179 pacientes de todo el país en espera de trasplante renal pertenecientes al Programa Nacional de Trasplante Renal cuyas muestras se recibieron para estudio inicial en el Laboratorio de Histocompatibilidad del Instituto de Hematología e Inmunología (IHI), en el periodo de agosto del 2013 a Diciembre del 2014.

Recogida de datos: Los datos demográficos e inmunológicos de los pacientes se recogieron en sus respectivos lugares de atención, con el consentimiento informado previo del paciente, según lo establecen las normas de ética médica para investigaciones en humanos.

Recolección de la muestra: La recolección de la muestra se realizó en cada uno de los centros de diálisis antes de que el paciente recibiera heparina y fuera conectado al riñón artificial. Se extrajeron 16 mL de sangre periférica en tubos secos, los que se transportaron hasta los laboratorios regionales de Inmunología en recipientes adecuados a temperaturas entre 4 y 8°C. En estos laboratorios las muestras se centrifugaron a 2500 rpm durante 15 min a temperatura ambiente y el suero se distribuyó en alícuotas de 2 mL, que se guardaron a -20°C hasta su envío al IHI. La transportación se hizo en recipientes adecuados que garantizaron el mantenimiento de la temperatura de congelación de las muestras.

Procedimientos: Se realizaron 4 técnicas de inmunoensayos enzimáticos (ELISA) de tipo heterogéneo, no competitivo, cuantitativo e indirecto usando los estuches comerciales: *Cytomegalovirus IgG ELISA*, *Cytomegalovirus IgM ELISA*, *Epstein-Barr virus VCA IgG* y *Epstein-Barr virus VCA IgM* (IBL International, Alemania), siguiendo las instrucciones del fabricante⁹⁻¹². El estado de aloinmunización anti-HLA clase I y II se definió de acuerdo a los estudios realizados por ELISA con los estuches comerciales: *LIFECODES QuikScreen* y *LIFECODES B-Screen*, siguiendo las instrucciones del fabricante. Todas estas técnicas se realizaron de forma automatizada mediante un analizador *ChemWell®* (Awareness Technology, Inc., Florida, EUA).

Para el análisis estadístico de los resultados se empleó el estadígrafo *Chi cuadrado* de independencia para determinar la existencia de asociación entre la presencia de anticuerpos anti CMV, anti EBV y el sexo, las transfusiones sanguíneas, trasplantes previos, hepatitis B, C y anticuerpos anti-HLA, se rechazaron las independencias entre éstas variables cuando $p \leq 0.05$.

RESULTADOS

La prevalencia para la presencia de anticuerpos asociados a la infección por el CMV en la población estudiada fue del 92.5 % (tabla 1). De los 1 179 pacientes, 88 aún no habían tenido su primoinfección con CMV. De los 292 pacientes con IgM positiva, 11 tenían la IgG negativa, así que experimentaban su primera infección en el momento del estudio.

La presencia de anticuerpos asociados a la infección con EBV fue del 89,3 %, menor que con el CMV. También fue menor el número de pacientes con IgM positiva (n=148), de ellos, 2 tenían anticuerpos IgG anti-EBV negativos por lo que estaban en esos momentos en la seroconversión (tabla 1).

Existió una correlación significativa entre IgM CMV, IgG CMV e IgM anti-EBV y el sexo, con una p de 0.0008, 0.0335 y 0.0006, respectivamente (tabla 1).

Tabla 1. Relación anticuerpos anticitomegalovirus (CMV) y antirus de Epstein Barr (EBV) según sexo de los pacientes en espera de trasplante renal

Anticuerpos anti-		NEGATIVO	%	POSITIVO	%	TOTAL	p
CMV IgM	Femenino	301	69,7	131	30,3	432	0.0008
	Masculino	586	78,4	161	21,6	747	
	TOTAL	887	75,2	292	24,8	1179	
CMV IgG	Femenino	23	2,0	409	34,7	432	0.0335
	Masculino	65	5,5	682	57,8	747	
	TOTAL	88	7,5	1091	92,5	1179	
EBV IgM	Femenino	359	83,1	73	16,9	432	0.0006
	Masculino	672	90,0	75	10,0	747	
	TOTAL	1031	87,4	148	12,6	1179	
EBV IgG	Femenino	39	9,0	393	91,0	432	0.1608
	Masculino	87	11,6	660	88,4	747	
	TOTAL	126	10,7	1053	89,3	1179	

El 66,5 % de los pacientes recibieron transfusiones de sangre aunque esta frecuencia es probable que sea mayor, pues en 106 (9 %) este dato no se recogió en la historia clínica.

Aunque no existió una asociación estadísticamente significativa entre las transfusiones y la presencia de anticuerpos IgM anti-CMV, IgM anti-EBV e IgG anti-EBV ($p=0.5984$, $p= 0.0964$ y $p= 0.2246$, respectivamente) si fue significativa la asociación de las transfusiones con la IgG anti-CMV ($p= 0.0231$) (tabla 2).

En 288 pacientes (24,4 %), se realizaron trasplantes con anterioridad y no existió una relación estadísticamente significativa entre los anticuerpos contra estos virus y este antecedente (tabla 3).

En cuanto a la existencia de correlación con otras infecciones virales, de los 15 pacientes con hepatitis B (HBV) todos ya estaban infectados con el CMV y los 2 pacientes que eran IgG negativos a EBV también lo eran para IgM anti-EBV. No existió relación estadísticamente significativa entre ninguno de los cuatro anticuerpos antivirales y el HBV (tabla 4).

Tabla 2. Relación entre anticuerpos anticitomegalovirus (CMV) y antiviruses de Epstein Barr (EBV) según transfusiones en pacientes en espera de trasplante renal.

Anticuerpos anti-		TRANSFUSIONES				p
		SI n (%)	NO n (%)	NO DATOS n (%)	TOTAL n (%)	
CMV IgM	NEGATIVO	601 (51)	227 (19,3)	59 (5)	887 (75,2)	0.5984
	POSITIVO	182 (15,4)	63 (5,3)	47 (4)	292 (24,8)	
	TOTAL	784 (66,5)	290 (24,6)	106 (9)	1179 (100)	
CMV IgG	NEGATIVO	47 (4)	29 (2,5)	12 (1)	88 (7,5)	0.0231
	POSITIVO	736 (62,4)	261 (22,1)	94 (8)	1091 (92,5)	
	TOTAL	784 (66,5)	290 (24,6)	106 (9)	1179 (100)	
EBV IgM	NEGATIVO	681 (57,8)	263 (22,3)	87 (7,4)	1031 (87,4)	0.0964
	POSITIVO	102 (8,7)	27 (2,3)	19 (1,6)	148 (12,5)	
	TOTAL	784 (66,5)	290 (24,6)	106 (9)	1179 (100)	
EBV IgG	NEGATIVO	82 (7)	38 (3,2)	6 (0,5)	126 (10,7)	0.2246
	POSITIVO	701 (59,5)	252 (21,4)	100 (8,5)	1053 (89,3)	
	TOTAL	784 (66,5)	290 (24,6)	106 (9)	1179 (100)	

Tabla 3. Relación entre anticuerpos anticitomegalovirus (CMV) y antiviruses de Epstein Barr (EBV) con el trasplante previo en pacientes en espera de trasplante renal

Anticuerpos anti-		TRASPLANTES PREVIOS						p
		NO	%	SI	%	TOTAL	%	
CMV IgM	NEGATIVO	674	57,2	213	18,0	887	75,2	0.5642
	POSITIVO	217	18,4	75	6,4	292	24,8	
	TOTAL	891	75,6	288	24,4	1179	100	
CMV IgG	NEGATIVO	63	5,3	25	2,1	88	7,5	0.3662
	POSITIVO	828	70,2	263	22,3	1091	92,5	
	TOTAL	891	75,6	288	24,4	1179	100	
EBV IgM	NEGATIVO	785	66,6	246	20,9	1031	87,4	0.2316
	POSITIVO	106	9	42	3,6	148	12,6	
	TOTAL	891	75,6	288	24,4	1179	100	
EBV IgG	NEGATIVO	89	7,5	37	3,1	126	10,7	0.1723
	POSITIVO	802	0,7	251	21,3	1053	89,3	
	TOTAL	891	75,6	288	24,4	1179	100	

Tabla 4. Relación entre anticuerpos anticitomegalovirus (CMV) y antivirales de Epstein Barr (EBV) con la hepatitis B (HBV) y C (HCV) en pacientes en espera de trasplante renal

Anticuerpos anti-		HBV						p
		NEGATIVO	%	POSITIVO	%	TOTAL	%	
CMV IgM	NEGATIVO	878	74,5	9	0,8	887	75,2	0.1690
	POSITIVO	286	22,7	6	0,5	292	24,8	
	TOTAL	1164	98,7	15	1,3	1179	100	
CMV IgG	NEGATIVO	88	7,5	0	0	88	7,5	0.2683
	POSITIVO	1076	91,3	15	1,3	1091	92,5	
	TOTAL	1164	98,7	15	1,3	1179	100	
EBV IgM	NEGATIVO	1019	86,4	12	1	1031	87,4	0.3810
	POSITIVO	145	12,3	3	0,3	148	12,6	
	TOTAL	1164	98,7	15	1,3	1179	100	
EBV IgG	NEGATIVO	124	10,5	2	0,2	126	10,7	0.7385
	POSITIVO	1040	88,2	13	1,1	1053	89,3	
	TOTAL	1164	98,7	15	1,3	1179	100	
Anticuerpos anti-		HCV						p
		NEG	%	POS	%	TOTAL	%	
CMV IgM	NEGATIVO	624	52,9	263	22,3	887	75,2	0.7046
	POSITIVO	202	17,1	90	7,6	292	24,8	
	TOTAL	826	70	353	29,9	1179	100	
CMV IgG	NEGATIVO	70	6	18	1,5	88	7,5	0.0434
	POSITIVO	756	64	335	28,4	1091	92,5	
	TOTAL	826	70	353	29,9	1179	100	
EBV IgM	NEGATIVO	727	61,6	304	25,8	1031	87,4	0.3683
	POSITIVO	99	8,4	49	4,1	148	12,6	
	TOTAL	826	70	353	29,9	1179	100	
EBV IgG	NEGATIVO	90	7,6	36	3,0	126	10,7	0.7225
	POSITIVO	736	62,4	317	26,9	1053	89,3	
	TOTAL	826	70	353	29,9	1179	100	

La prevalencia de la hepatitis C (HCV) fue mayor que la de HVB, con 353 pacientes seropositivos y a excepción de una asociación positiva con los anticuerpos IgG anti-CMV ($p=0.0434$), el resto de los anticuerpos no la mostraron (tabla 4).

El 50,6 % de los pacientes presentaron anticuerpos anti-HLA, de ellos el 44,3 % anticuerpos anti-HLA I y el 32,8 % anticuerpos anti HLA-II (tabla 5).

La correlación entre los cuatros anticuerpos antivirales y los anticuerpos anti-HLA de clase I y II, solo se evidenció entre los anticuerpos anti HLA clase I y la IgG anti-CMV ($p=0.0076$) (tabla 5).

Tabla 5. Relación entre anticuerpos anticitomegalovirus (CMV) y antígeno de Epstein Barr (EBV) con los anticuerpos anti HLA clase I y II en pacientes en espera de trasplante renal

Anticuerpos anti-		ANTI-HLA I						p
		NEG	%	POS	%	TOTAL	%	
CMV IgM	NEGATIVO	500	42,4	387	32,8	887	75,2	0.4374
	POSITIVO	157	13,3	135	11,5	292	24,8	
	TOTAL	657	55,7	522	44,3	1179	100	
CMV IgG	NEGATIVO	61	5,2	27	2,3	88	7,5	0.0076
	POSITIVO	596	50,5	495	42	1091	92,5	
	TOTAL	657	55,7	522	44,3	1179	100	
EBV IgM	NEGATIVO	583	49,4	448	38	1031	87,4	0.1338
	POSITIVO	74	6,3	74	6,3	148	12,6	
	TOTAL	657	55,7	522	44,3	1179	100	
EBVIgG	NEGATIVO	68	5,8	58	4,9	126	10,7	0.6744
	POSITIVO	589	49,9	464	39,4	1053	89,3	
	TOTAL	657	55,7	522	44,3	1179	100	
Anticuerpos anti-		ANTI-HLA II						p
		NEG	%	POS	%	TOTAL	%	
CMV IgM	NEGATIVO	593	50,3	294	24,9	887	75,2	0.6825
	POSITIVO	199	16,9	93	7,9	292	24,8	
	TOTAL	792	67,2	387	32,8	1179	100	
CMV IgG	NEGATIVO	65	5,5	23	2	88	7,5	0.1649
	POSITIVO	727	61,7	364	30,9	1091	92,5	
	TOTAL	792	67,2	387	32,8	1179	100	
EBV IgM	NEGATIVO	697	59,1	334	28,3	1031	87,4	0.4080
	POSITIVO	95	8,1	53	4,5	148	12,6	
	TOTAL	792	67,2	387	32,8	1179	100	
EBV IgG	NEGATIVO	83	7,1	43	3,6	126	10,7	0.7418
	POSITIVO	709	60,1	344	29,2	1053	89,3	
	TOTAL	792	67,2	387	32,8	1179	100	

DISCUSIÓN

La prevalencia de la infección por el CMV en la población estudiada concuerda con lo referido en la literatura en sujetos sanos⁴ y en pacientes en hemodiálisis.⁸ La prevalencia de la infección con EBV también coincide con lo informado internacionalmente para pacientes en espera de trasplante renal, siendo esta menor que la del CMV.²

En este estudio se encontró asociación entre tres anticuerpos antivirales: IgM CMV, IgG CMV e IgM anti-EBV y el sexo, mientras que en estudios previos en Cuba no habían informado tal asociación.⁸

A pesar que un grupo de autores reportó que en su población era más probable que los adultos hombres fueran seronegativos a EBV que las mujeres¹³ y otro estudio señala que las mujeres tienen más altos títulos de seropositividad a EBV que los hombres,¹⁴ sería de interés realizar este análisis en una muestra mayor de pacientes para dilucidar si esta asociación se mantiene.

La tendencia al aumento en la prevalencia de marcadores virales junto al aumento del número de transfusiones ha sido señalada en varios estudios, con evidencias de ser estas las causantes de la transmisión de los virus.¹⁵

La transmisión de CMV por vía transfusional está asociada con componentes celulares, especialmente con los leucocitos, en pacientes inmunodeprimidos, bebés prematuros de bajo peso y receptores de trasplantes.¹⁶

Aunque en este estudio no se encontró evidencia de correlación con anticuerpos anti-EBV y las transfusiones, la transmisión del EBV por esta vía es bien conocida. Algunos autores plantean que provoca una infección no sintomática¹⁶ y otros la han utilizado expreso en pacientes seronegativos previo trasplante renal como medio de lograr una seroconversión temprana y evitar con ella el riesgo de enfermedad proliferativa postrasplante.¹⁷

En los bancos de sangre del país todavía no se realizan pruebas de forma generalizada para catalogar las bolsas de sangre como seropositivas o no a CMV o EBV, ni se realizan leucodepleción de forma sistemática para transfundir a los pacientes en espera de trasplante renal en el periodo peritrasplante o postrasplante inmediato, siendo mayores las posibilidades de infección para los pacientes seronegativos según aumenta el número de transfusiones, al tener estos virus una alta prevalencia en la población donante de sangre.

Aunque se describe al trasplante de donante seropositivo a estos virus como causa de infección en pacientes seronegativos; en un estudio previo en una población similar en Cuba, tampoco se detectó correlación entre ambos.⁸

Otros autores informan a la infección por HCV como un problema común entre sus pacientes en hemodiálisis y describen la seroconversión ante este virus en estos pacientes¹⁸.

La literatura describe la inmunosupresión del sistema inmune por el CMV, no solo como causante de rechazo sino como una inmunosupresión que se extiende a otros virus, entre ellos la HVC. Se han visto episodios de recurrencia grave de HCV en pacientes positivos a ella, receptores de trasplante hepático con injerto positivo a CMV, debido a que el CMV no solo provoca una respuesta inadecuada del sistema inmune hacia él sino hacia otros patógenos.¹⁹

Se ha publicado la asociación entre HLA y riesgo de infección con CMV; ejemplo de esto es la correlación inversamente proporcional entre el número de compatibilidades donante receptor en el locus HLA DR y la incidencia de la infección con CMV, o sea, mientras menos compatibilidades mayor incidencia de la infección con CMV. Este estudio también mostró un aumento de la recurrencia y gravedad de la infección con CMV cuando las incompatibilidades alcanzaban además al locus B.²⁰

El CMV tienen un efecto inmunosupresor sobre el sistema inmune que provoca la disminución de la expresión de las moléculas HLA clase I y II en las células T y las células presentadoras de antígenos (APC) y produce homólogos de HLA clase I que interfieren con la presentación antigénica por las células infectada para bloquear el reconocimiento por células NK y T como parte de sus mecanismos de escape.¹⁹

Lo que es controversial porque a su vez es bien conocido su vínculo con los episodios de rechazo vascular y arterioesclerosis del injerto, lo que habla de la activación del sistema inmunológico en vez de inmunodepresión.^{21,22}

Algunos autores refieren que no es porque induzca directamente la expresión de moléculas HLA clase II en células endoteliales, sino que de forma indirecta activa linfocitos T CD4+ y estos secretan Interferón g que induce la expresión de estas moléculas en células endoteliales no infectadas.²¹

Esto explicaría la asociación detectada entre anticuerpos IgG anti-CMV y anticuerpos anti-HLA II; pero en el presente estudio se encontró asociación con anticuerpos anti-clase I en lugar de clase II.

Por otro lado, se plantea una relación, también indirecta pero bidireccional, entre este virus y el rechazo del injerto. Los mecanismos potenciales involucrados incluyen: sobreexpresión de las moléculas de antígenos mayores de histocompatibilidad, factores de crecimiento y citocinas inflamatorias que aumentan la expresión de antígenos de HLA de clase I,²² lo que si concuerda con lo hallado.

Freeman RB Jr en una revisión del tema concluyó que la paradoja de que el CMV actué tanto como inmunosupresor como promotor de inflamación está relacionada al estado de las condiciones inmunológicas del hospedero y al grado de diferenciación de la línea monocitaria, pues hay evidencias de que la replicación del CMV está bloqueada en monocitos y células endoteliales en reposo, aun cuando sus genes son detectados en estas células solo cuando se diferencian, el virus se replica. Cuando no hay inflamación el CMV intenta evadir la respuesta inmune poniendo en práctica sus mecanismos inmunosupresores; por otro lado cuando hay inflamación el virus estimula las vías de inflamación ya desencadenadas para aumentar sus posibilidades de ocultarse de la inmunovigilancia y aumentar sus oportunidades de propagación.¹⁹

Se considera que la prevalencia observada de la infección por CMV y EBV en los pacientes en espera de trasplante renal es similar a la señalada para otras poblaciones. La asociación entre IgG anti-CMV y las transfusiones sugiere que es oportuno tomar medidas para que los bancos de sangre puedan identificar las transfusiones y hemocomponentes celulares derivados de donantes CMV seropositivos con vistas a evitar el contagio peritrasplante por transmisión sanguínea de los pacientes seronegativos. La correlación con los anticuerpos anti-HLA clase I es producto de la acción proinflamatoria del CMV como parte de su mecanismo de evasión de la respuesta inmune; esto es doblemente perjudicial en el caso de los pacientes trasplantados que llevan una terapia inmunosupresora por el resto de su vida, por lo que es de importancia económica, científica y humana la detección pretrasplante del estado serológico ante estos virus de los pacientes en espera de trasplante renal.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Kourí V,Correa C,Martínez PA,Sanchez L,Alvarez A, González G, et al. Prospective, comprehensive, and effective viral monitoring in Cuban children undergoing solid organ transplantation. Springerplus. 2014; 3: 247. doi: 10.1186/2193-1801-3-247.
2. Orellana Fernández R, Almirall Daly J, Andreu Navarro FJ. Nefropatía asociada a infecciones víricas. Rev Esp Patol. 2002;35(2):177-86.
3. Andrés Belmonte A. Evaluación del donante. En: Arias M, Campisto I JM, Morales JM (editores). Manual de Trasplante renal. 2ª ed Madrid: Pfizer; 2011. p.31-45.
4. De Paschale M, Clerici P. Serological diagnosis of Epstein-Barr virus infection: Problems and solutions. World J Virol. 2012;1(1):31-43. doi: 10.5501/wjv.v1.i1.31.
5. United Kingdom Guidelines for Living Donor Kidney Transplantation. Compiled by a Joint Working Party of The British Transplantation Society and The Renal Association. 3rd Edition May 2011. (Citado: Febrero 6, 2016). Disponible en: <https://www.bts.org.uk/Documents/Guidelines/Active/UK%20Guidelines%20for%20Living%20Donor%20Kidney%20July%202011.pdf>
6. Fishman JA, Emery V, Freeman R, Pascual M, Rostaing L, Schlitt HJ, et al. Cytomegalovirus in transplantation - challenging the status quo. Clin Transplant. 2007;21(2):149-58.
7. Díaz-Betancur J, Henao JE, Jaimes FA. Efectos de la infección y la enfermedad por citomegalovirus en receptores de trasplante renal. Acta Med Colomb 2012 Julio-Sep;37(3):131-7.
8. Resik S, Enamorado A, Tallo Y, Suárez C, Kourí V, Acosta B, et al. Prevalencia de anticuerpos contra virus herpes simple, virus Epstein-Barr y Citomegalovirus en un grupo de pacientes con hemodiálisis realizada. Rev Cubana Med Trop. 1999;51(3):172-6.
9. Instrucciones para el uso. Epstein Barr virus VCA IgM ELISA (RE56291). (Citado: Febrero 16, 2016). Disponible en: <http://www.ibl-international.com/en/epstein-barr-virus-ebv-vca-igm>
10. Instrucciones para el uso. Epstein Barr virus VCA IgG ELISA (RE56281). (Citado: Febrero 16, 2016). Disponible en: <http://www.ibl-international.com/en/epstein-barr-virus-ebv-vca-igg>
11. Instrucciones para el uso. Citomegalovirus IgM ELISA (RE57071). (Citado: Febrero 16, 2016). Disponible en: <http://www.ibl-international.com/en/cytomegalovirus-cmv-igm>
12. Instrucciones para el uso. Citomegalovirus IgG ELISA (RE58321). (Citado: Febrero 16, 2016). Disponible en: <http://www.ibl-international.com/en/cytomegalovirus-cmv-igg-elisa>
13. Wagner HJ, Hornef M, Teichert HM, Kirchner H. Sex Difference in the Serostatus of Adults to the Epstein - Barr virus. Immunobiol.1994;190(4-5):424-9.

14. Everett BG, Rosario M, McLaughlin KA, Austin B. Sexual Orientation and Gender Differences in Markers of Inflammation and Immune Functioning. *Ann Behav Med.* 2014;47(1):57-70. doi: 10.1007/s12160-013-9567-6.
15. Yadav S, Chattopadhyaya D, Prakash C, Kumari S, Vergheese T. Role of Transfusion-mediated Viral Infections on the Lymphocyte Subset Profile in Multi-transfused Children. *J Trop Pediatr.* 1993;39(4):243-50.
16. Sánchez Frenes P, Sánchez Bouza MJ, Hernández Malpica S. Las enfermedades infecciosas y la transfusión de sangre. *Revista Latinoamericana de Patología Clínica y Medicina de Laboratorio* 2012;58(4):186-93.
17. Babel N, Gabdrakhmanova L, Hammer M, Rosenberger C, Oppert M, Volk HD, et al. Induction of pre-transplant Epstein-Barr virus (EBV) infection by donor blood transfusion in EBV-seronegative recipients may reduce risk of post-transplant lymphoproliferative disease in adolescent renal transplant patients: report of two cases. *Transpl Infect Dis.* 2005;7(3-4):133-6.
18. Alfurayh O, Sobh M, Buali AR, Ashraf AM, Barri Y, Qunibi W, et al. Hepatitis C virus infection in chronic haemodialysis patients, a clinicopathologic study. *Nephrol Dial Transplant.* 1992;7(4):327-32.
19. Freeman RB Jr. The Indirect Effects of Cytomegalovirus Infection. *Am J Transplant.* 2009;9:2453-8. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02824.x.
20. Pouteil-Noble C, Bétuel H, Raffaele P, Megri K, Louvier C, Lefrançois N, et al. Influence of HLA compatibility on cytomegalovirus infection in kidney transplantation. *Presse Med.* 1991 Nov 27;20(40):2022-4.
21. Waldman WJ, Knight DA, Adams PW, Orosz CG, Sedmak DD. In vitro induction of endothelial HLA class II antigen expression by cytomegalovirus-activated CD4+ T cells. *Transplantation.* 1993;56(6):1504-12
22. Martín-Dávila P, Fortún Abete J. Infección por citomegalovirus en el paciente trasplantado renal: ¿cuál es la mejor forma de prevenirla? *Nefrología.* 2008;28(3):253-6.

Recibido: febrero 15, 2016.

Aceptado: julio 04, 2016.

Dra. Lelyem Marcell Rodríguez. Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado 8070, La Habana, CP 10800, CUBA. E mail: rchematologia@infomed.sld.cu