

Enfermedad por citomegalovirus en el trasplante renal

Disease by cytomegalovirus in renal transplants

Rafael Enrique Cruz Abascal, Madanys Véliz González, Milagro Estrella Hernández Fernández, Yuniel González Cárdenas, Osmany Antonio Hernández Pérez

Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Universitario "Arnaldo Milián Castro". Villa Clara, Cuba.

RESUMEN

Introducción: La enfermedad por citomegalovirus en el trasplante renal representa una amenaza para la supervivencia del injerto y del paciente.

Objetivo: Caracterizar la morbimortalidad de la enfermedad por citomegalovirus en receptores de trasplante renal.

Métodos: Se realizó un estudio prospectivo, descriptivo y observacional en el Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Universitario "Arnaldo Milián Castro" entre 2014 y 2016 que incluyó 49 pacientes. Se eligieron variables sociodemográficas, etiología de la nefropatía originaria, la forma de presentación de la enfermedad, la comorbilidad, las pautas inmunosupresoras empleadas, la respuesta al ganciclovir y el estado del paciente al egreso, así como las causas de muerte.

Resultados: La edad promedio fue 46,55 ($\pm 13,02$ años) con predominio del sexo masculino (relación 2:1) ($p=0,727$). La forma inespecífica y el momento de aparición tardía fue mayoritaria, 81,63 % ($p=0,498$). La comorbilidad preponderante fue la infección del tracto urinario. La pauta inmunosupresora de prednisona-micofenolato mofetilo se empleó en 26 pacientes (53,06 %); 33 pacientes (67,35 %) respondieron adecuadamente al ganciclovir ($p=0,907$) y la tercera parte (26,53 %) de los pacientes fallecieron por insuficiencia respiratoria aguda ($p=0,447$).

Conclusiones: La enfermedad por citomegalovirus constituye una amenaza real en pacientes inmunocomprometidos.

Palabras clave: Trasplante renal; enfermedad por citomegalovirus; inmunosupresión.

ABSTRACT

Introduction: The disease by cytomegalovirus in the renal transplant represents a threat for the survival of the graft and of the patient.

Objective: To characterize the morbidity and mortality of the disease by cytomegalovirus in recipients of renal transplant.

Methods: A prospective, descriptive and observational study was carried out in "Arnaldo Milián Castro" Provincial Clinical- Surgical University Hospital between 2014 and 2016 that included 49 patients. Socio-demographic variables, etiology of the original nephropathy, form of presentation of the disease, comorbidity, immunosuppressive guidelines used, the response to ganciclovir and the condition of the patient in the moment of discharge were chosen, as well as the causes of death.

Results: The average age was 46,55 ($\pm 13,02$ years) with predominance of the masculine sex (relation 2:1) ($p=0,727$). The unspecific form and the moment of late appearance was a majority (81, 63 %) ($p=0,498$). The preponderant comorbidity was the infection of the urinary tract. The immunosuppressive guideline of prednisone-mycophenolate mofetil was used in 26 patients (53, 06 %); 33 patients (67,35 %) responded adequately to ganciclovir ($p=0,907$) and the third part (26,53 %) of the patients died due to acute respiratory failure ($p=0,447$).

Conclusions: The disease by cytomegalovirus constitutes a real threat in immunocompromised patients.

Keywords: renal transplant; disease by cytomegalovirus; immunosuppression.

INTRODUCCIÓN

El trasplante de órganos y tejidos ha tenido un importante desarrollo en los últimos años. El siglo XXI lo enmarca en el contexto de un tratamiento habitual y en ocasiones, el único disponible para determinadas enfermedades.¹

El trasplante renal (TR) en particular, ha sido efectivo como opción terapéutica idónea de la enfermedad renal crónica (ERC), uno de los principales problemas de salud actuales a nivel mundial, cuyas tasas de incidencia y prevalencia se duplican cada diez años. La supervivencia a largo plazo y la calidad de vida que le confiere a los individuos expuestos marcan la diferencia respecto a otros métodos de suplencia de la función renal.²⁻⁵

A pesar de los avances y beneficios que implica el TR, múltiples y de gravedad no despreciable son las amenazas que sobre él se ciernen. La transición epidemiológica experimentada en los últimos años ha ido desplazando de los primeros lugares a las infecciones bacterianas en estos pacientes; sin embargo, otros agentes patógenos, antes no diagnosticados, han hecho su aparición en este contexto en calidad de infecciones oportunistas, más allá de las bacterias, que por virtud de antimicrobianos potentes, han ido cediendo espacio respecto a su virulencia y potencial letalidad. Específicamente el virus de citomegalovirus (CMV) representa un verdadero reto para los equipos de TR y de otros órganos, si se tiene en cuenta su forma de presentación, la variabilidad de las manifestaciones clínicas, la respuesta a la medicación indicada y las elevadas tasas de morbimortalidad.⁶⁻⁹

En el hospital donde se realizó esta investigación, la frecuencia de enfermedad por CMV en pacientes con TR funcional se comporta de manera similar a otros centros del país. Por tanto, el objetivo del presente estudio es caracterizar la morbimortalidad de la enfermedad por citomegalovirus en receptores de trasplante renal.

MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo, descriptivo y observacional en el Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Universitario "Arnaldo Millán Castro" entre 2014 y 2016. Se incluyeron en la investigación 49 pacientes con enfermedad por CMV diagnosticada por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) según muestreo intencional. El procesamiento de los datos se efectuó mediante técnicas de estadística descriptiva (frecuencias absolutas y relativas) en las distribuciones de frecuencias, cálculo de media, desviación típica y la razón entre categorías de variables cualitativas. Se aplicó la técnica de comparación de medias (Estadístico t), prueba de comparación de proporciones (Estadístico Z) y el test chi-cuadrado de independencia para identificar relación significativa entre las variables. Se utilizó el estadístico exacto de Fisher para determinar el nivel de significación al incumplirse alguno de los supuestos subyacentes necesarios para obtener resultados fiables con el empleo del método asintótico simple. Se fijó un nivel de significación de 5 %.

Se consideró respuesta adecuada al tratamiento a la ausencia de manifestaciones clínicas relacionadas con la forma de presentación de la enfermedad con PCR negativo para IgM viral y la recurrencia cuando la enfermedad apareció luego de su remisión en un período menor de tres meses. Además, los momentos de aparición de la enfermedad: precoz: en los primeros 30 días postrasplante; mediato: entre 31 y 90 días y tardío: igual o mayor a 91 días.

RESULTADOS

Fueron diagnosticados con la enfermedad de CMV 49 pacientes con TR, (Tabla 1). La mayoría presentaban edades superiores a los 40 años, con predominio del grupo entre 50 y 59 años, 14 (28,57 %), seguido por 11 entre 40 y 49 años (22,45 %). La edad promedio fue de 46,55 (\pm 13,02) años. Predominó el sexo masculino 32 (65,32 %), cuya razón fue 2:1 respecto al femenino. No se evidenció una relación estadísticamente significativa al relacionar los promedios de edades para ambos sexos ($p=0,727$).

La nefropatía vascular hipertensiva fue la causa principal de la ERC en 16 (32,65 %) y le continuó en frecuencia la enfermedad renal poliquística autosómica dominante en 9 pacientes (18,37 %).

La Tabla 2 informa sobre la relación entre las formas de presentación de la enfermedad por CMV y el momento de su aparición. Se evidencia que la forma inespecífica fue la más frecuente en 21 enfermos (42,85 %) seguida por la gastroentérica en 19 (38,7 %). El momento de aparición tardío para la enfermedad fue mayoritario, 40 (81,63 %). No se identificó relación significativa entre las formas de presentación y el momento de aparición de la enfermedad ($p>0,05$).

Tabla 1. Distribución de los pacientes según edad y sexo (n=49).

Grupos etáreos (años)	Sexo				Total	
	Masculino		Femenino			
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
20 a 29	4	8,16	2	4,08	6	12,24
30 a 39	5	10,20	4	8,16	9	18,37
40 a 49	6	12,24	5	10,20	11	22,45
50 a 59	12	24,49	2	4,08	14	28,57
60 a 69	5	10,20	4	8,16	9	18,37
Total	32	65,31	17	34,69	49	100

Media de edad: 46,55 años. Masculino=47,03 años. Femenino=45,65 años. Desviación típica=13,02 años. Desviación típica=12,67 años. Desviación típica=13,76 años. $t=-3,51$. $p=0,727$. Razón M/F=2:1.

Tabla 2. Formas clínicas y momento de aparición de la enfermedad (n=49).

Formas de presentación de la enfermedad	Momento de aparición						Total	
	Precoz		Mediato		Tardío			
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Inespecífica	1	2,04	1	2,04	19	38,78	21	42,86
Gastroentérica	1	2,04	4	8,16	14	28,57	19	38,78
Neumonía	0	0,00	1	2,04	5	10,20	6	12,24
Disfunción hepática	0	0,00	1	2,04	2	4,08	3	6,12
Total	2	4,08	7	14,29	40	81,63	49	100

Prueba Chi-cuadrado: Estadístico exacto de Fisher=5,291. $p=0,498$.

La Tabla 3 muestra la frecuencia de la comorbilidad respecto al tiempo de aparición de la enfermedad. La infección del tracto urinario fue la más connotada en todos los momentos de aparición de la enfermedad, con una frecuencia en los que la adquirieron precozmente de 6, 4 para los mediatos y 11 para los tardíos.

La pauta inmunosupresora empleada, la respuesta a ganciclovir y el estado del paciente al egreso se presentan en la Tabla 4. La combinación prednisona 10 y 15 mgs/día + micofenolato mofetilo, prescrito a 2 y 2,5 grs/día se empleó en 26 pacientes (53,06 %) y la de prednisona 10 y 15 mgs/día + micofenolato sódico (Myfortic) 1440 hasta 1880 mgs/día en 12 (24,48 %), resultaron ser las utilizadas con más frecuencia. De igual forma, la respuesta al ganciclovir fue adecuada en 17; (34,09 %), los que recibieron el primer esquema inmunosupresor y 7 pacientes (14,28 %) para el segundo. La respuesta no adecuada en 9 (18,37 %) y 5 individuos (10,2 %) que recibían estas combinaciones respectivamente. En correspondencia con ello, egresaron vivos 19 (38,8 %) y 13 (26,53 %) fallecieron. La pauta inmunosupresora no mostró asociación significativa con la respuesta al ganciclovir ni con el estado al egreso ($p>0,05$).

Tabla 3. Frecuencia de presentación de la comorbilidad en relación con el momento de aparición de la enfermedad por CMV.

Comorbilidades	Momento de aparición		
	Precoz	Mediato	Tardío
Infección del tracto urinario y pielonefritis aguda	6	4	11
Disfunción del injerto renal	4	3	7
Desequilibrios hidroelectrolíticos y ácido base	0	0	5
Insuficiencia respiratoria aguda	0	0	3
Sanqramiento digestivo alto	0	0	2
Tromboembolismo pulmonar	0	0	1
Rechazo mediado por Anticuerpos	0	0	1
Absceso intraquístico renal	0	0	1
Candidiasis esofágica	0	0	1
Candidiasis de plieques	0	0	1
Herpes simple labial	0	1	1
Cryptosporidiasis intestinal	0	0	1

Fue preponderante la insuficiencia respiratoria aguda 4 (30,7 %), mientras que la sepsis bacteriana grave, el shock hipovolémico y el fracaso múltiple de órganos se demostró en 2 pacientes (15,38 %) respectivamente (Fig).

Tabla 4. Pauta inmunosupresora utilizada, respuesta a ganciclovir y estado al egreso de los pacientes (n=49).

Pauta inmunosupresora			Respuesta a Ganciclovir				Estado al egreso			
			Adecuada		Inadecuada		Vivo		Fallecido	
Combinación	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Pred+ MMF	26	53,06	17	34,69	9	18,37	19	38,78	7	14,29
Pred+Myf*	12	24,49	7	14,29	5	10,20	7	14,29	5	10,20
Pred+MMF+Tac	4	8,16	2	4,08	2	4,08	4	8,16	0	0,00
Pred+MMF+CyA	3	6,12	3	6,12	0	0,00	3	6,12	0	0,00
Pred+Myf+Tac	1	2,04	1	2,04	0	0,00	0	0,00	1	2,04
Pred+Myf+ CyA	1	2,04	1	2,04	0	0,00	1	2,04	0	0,00
Pred+CyA	1	2,04	1	2,04	0	0,00	1	2,04	0	0,00
Pred+Aza	1	2,04	1	2,04	0	0,00	1	2,04	0	0,00
TOTAL	49	100	33	67,35	16	32,65	36	73,47	13	26,53
Estadístico exacto de Fisher (p)			4,237 p=0,907				6,690 p=0,447			

Pred: Prednisona, MMF: Micofenolato mofetilo, *Myf (Micofenolato sódico): Myfortic, Tac: Tacrolimus, CyA: Ciclosporina A, Aza: Azatioprina.

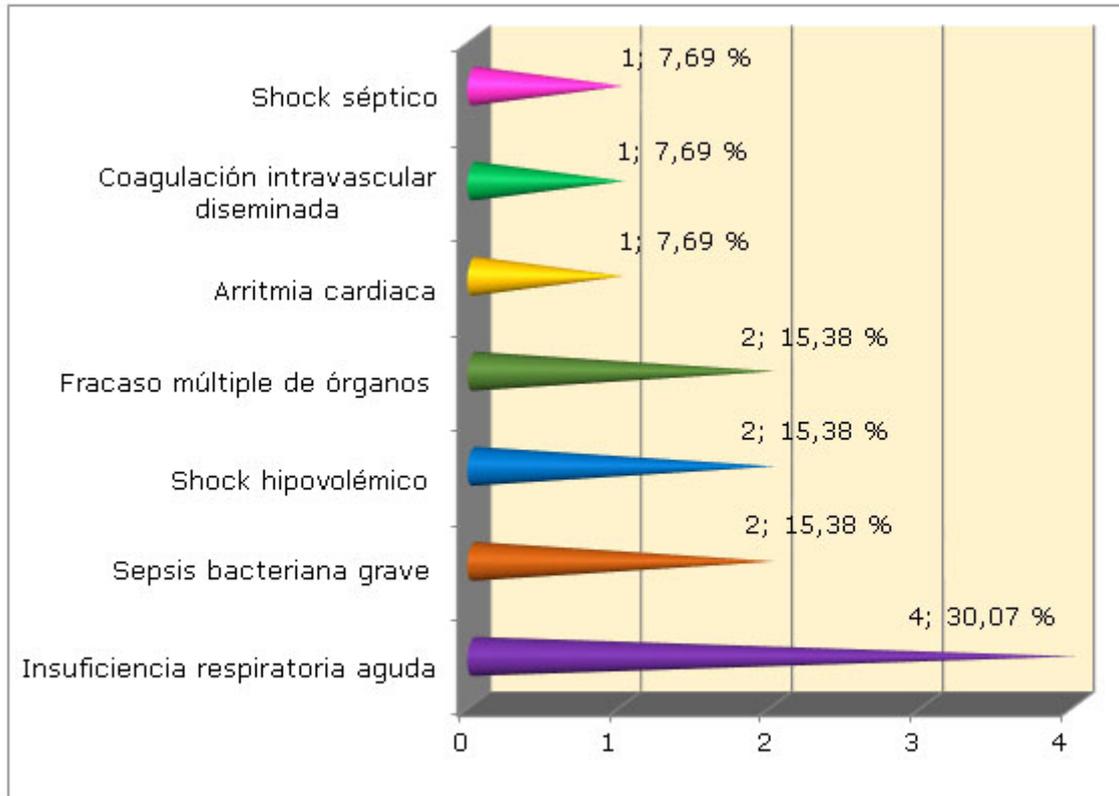


Fig. Causas de muerte en los pacientes con diagnóstico de enfermedad por CMV (n=13).

DISCUSIÓN

El análisis de la presentación de la enfermedad por CMV en relación con los grupos de edades y el sexo de los pacientes coincide con los reportes de diferentes autores. Así *Pérez*,¹⁰ en su casuística encontró una edad media del receptor de 42 (± 13 años) y del donante de 37 (± 12 años), además 50 % de los receptores y 59,1 % de los donantes eran de sexo masculino. *López-Oliva*,¹¹ en Colombia, realizó estudio que incluyó 208 trasplantados, 61,5 % fue de sexo masculino y la edad promedio de 45 años (rango de 15 a 78). Otros autores coinciden que el predominio de la ERC es en el sexo masculino y, por consiguiente, mayor número de TR, con mayor incidencia de glomerulopatías y enfermedad vascular.^{11,12} Consideramos que las características identificadas en los pacientes en la edad media de la vida y con predominio masculino no obedezca a la enfermedad por CMV en particular, sino a aquellas propias del paciente que requiere TR, como se evidencia en los estudios citados.

En cuanto a la etiología de la ERC existe coincidencia con la literatura consultada. Algunos autores muestran cómo los factores de riesgo comunes para algunas enfermedades que dependen de estilos de vida inadecuados (la obesidad, el hábito de fumar y el consumo excesivo de grasas saturadas con riesgo de dislipidemia) los cuales son factores clásicos de riesgo cardiovascular, constituyen también factores predisponentes para el desarrollo de ERC.²⁻⁴

En la actualidad, se asiste a una dimensión epidémica de las llamadas "enfermedades vasculares crónicas": diabetes, hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular, ERC que causan 60 % de las muertes en el mundo y alrededor de 47 % de los gastos en salud con mayor repercusión sobre los países menos desarrollados.^{13,14} La hipertensión arterial (HTA) representa una de las principales causas de ERC y a su vez es consecuencia y factor agravante.^{2,13,14} Los cambios en el perfil etiológico de la ERC se inscriben en un contexto mundial de incremento en la prevalencia de diabetes tipo 2, HTA y envejecimiento de la población, al menos, en los países desarrollados.^{7,15,16}

En la casuística estudiada, la forma de presentación más frecuente de la enfermedad por CMV fue la inespecífica, o sea, como un síndrome general o de mononucleosis infecciosa. Diferentes autores señalan que, en la mayor parte de los enfermos, transcurre como una infección aguda sintomática o con invasión tisular por el virus, que al inicio se presenta como un proceso de apariencia banal que evoluciona a un síndrome constituido por fiebre, leucopenia, trombocitopenia e incremento en los títulos de antígeno.

Por otra parte, la enfermedad invasiva cursa con neumonitis, hepatitis y alteración gastrointestinal o bien, en algunos estudios anatopatológicos, se demuestra que la enfermedad viral al comienzo se localiza en el órgano injertado y más tarde se disemina a nivel sistémico y se manifiesta como neumonitis, enteritis y hepatitis;¹⁷⁻²⁴ no obstante, la literatura resalta una reducción de 0 a 5 % de la enfermedad diseminada en niños y al administrar terapia profiláctica adecuada posterior al TR.²⁵

La mayoría de nuestros pacientes no mostraron leucopenia con neutropenia, trombocitopenia ni incremento de enzimas hepáticas en las determinaciones de laboratorio, lo que alerta sobre el carácter insidioso de esta enfermedad. La aparición tardía se corresponde con la tendencia a presentarse después del primer mes y el mayor tiempo de exposición de los pacientes que, pasados los 90 días, representan la mayoría.

La comorbilidad detectada descansa en la infección bacteriana del tracto urinario, lo que coincide con lo reportado por *López-Oliva*,¹¹ donde las infecciones se asociaron al cuidado de la salud, básicamente del sitio operatorio, neumonías nosocomiales, bacteriemias, infección urinaria, flebitis y diarrea por *Entamoeba histolítica*. Otros reportes relativos a la infección en pacientes trasplantados¹¹ concuerdan en que los episodios infecciosos en el contexto de la comorbilidad de esta causa recaían sobre la bacteriuria asintomática y la infección de vías urinarias.

Al analizar la pauta inmunosupresora empleada, la respuesta al ganciclovir y el estado del paciente al egreso, se evidenció que la mayoría de los pacientes estudiados recibía la combinación de prednisona y micofenolato mofetilo, razón por la cual fue mayoritaria la frecuencia de la enfermedad, así como la respuesta adecuada a la terapia con ganciclovir. De igual manera, predominó el estado al egreso vivo, pero también con un número no despreciable de fallecidos. La literatura actual reporta que la medicación depresora de la respuesta inmune destinada a prevenir el rechazo agudo interfiere con la capacidad de inmunocompetencia del receptor y ello incrementa el riesgo de adquirir infecciones oportunistas.²⁶

La exposición previa al virus, demostrada por la presencia de anticuerpos en el plasma, está presente en más de dos tercios de los donantes y receptores de trasplantes y la inmunosupresión inducida condiciona la reactivación del microorganismo. La inducción preimplante con moléculas biológicas (anticuerpos monoclonales o policlonales) o la empleada para tratar episodios de rechazo agudo han mostrado una fuerte asociación con la aparición de la enfermedad y su severidad.¹¹

El tratamiento con micofenolato incrementa la incidencia de aparición de enfermedad por CMV y también se ha demostrado mayor riesgo con las terapias de mantenimiento que incluyen ciclosporina.^{2,21,24,26}

La respuesta al ganciclovir fue adecuada mientras que la recurrencia se precisó en tres pacientes, dos de ellos no experimentaron remisión.

Hodson y otros²⁶ compararon diferentes regímenes de profilaxis y tratamiento de la infección por CMV y concluyeron que antivirales como aciclovir, valaciclovir y ganciclovir, usados como profilácticos, reducían el riesgo de mortalidad en 60 % y mejoraban el pronóstico de los receptores.^{7,26,27} A pesar de que la enfermedad por CMV se puede presentar de forma asintomática y en ocasiones solapada, no deja de ser temida en los pacientes inmunosuprimidos, lo que impone la pertinencia de considerar previo al TR, los factores de riesgo potenciales para contraer la enfermedad e iniciar tempranamente la profilaxis.

Al valorar las causas de muerte, con un comportamiento de un fallecido por cada 3 egresados vivos y con preponderancia de la insuficiencia respiratoria aguda, los diferentes reportes dan fe de que no hay una coincidencia entre las series, cuestión esta que obedece a fenómenos de índole multifactorial y a la gran variabilidad epidemiológica en los distintos países y centros, al tomar en cuenta la edad del receptor, la etiología de la nefropatía originaria, el estado nutricional, la pauta inmunosupresora de mantenimiento, la incidencia de crisis de rechazo agudo y su tratamiento, las comorbilidades, la presencia de diabetes, de trastornos cardiovasculares, las hepatopatías, la disfunción del injerto, la forma clínica de presentación y la carga viral.^{9,11,29}

Se concluye que la agresividad de la enfermedad por CMV, aún desde formas asintomáticas o con sintomatología banal, hasta aquellas que se presentan con gravedad relativa y extrema debido a un proceso infeccioso causado por un microorganismo oportunista, constituye una amenaza real en pacientes inmunocomprometidos, lo cual puede determinar la pérdida de la función del injerto, complicaciones graves y altas tasas de mortalidad.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. García-García G, Harden P, Chapman J. El papel global del trasplante renal. *Nefrología*. 2012; 32(1): 1-6.

2. Martínez-Castelao A, Górriz JL, Bover J, Segura-de la Morena J, Cebollada J, Escalada J, et al. Documento de consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica. *Nefrología*. Madrid; 2014; 34(2):243-62.
3. Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2013; (Suppl 3):6-308.
4. Gómez J, Gabilondo B, Alessio LP, Manzano MC, Bordes J. Trasplante renal: Epidemiología y características clínicas en cinco años. *Rev Invest Med Sur Mex*. 2013; 20(4):214-6.
5. Berli JU, Montgomery JR, Segev DL, Ratner LE, Maley WR, Cooper M, et al. Surgical management of early and late ureteral complications after renal transplantation: techniques and outcomes. *Clinical Transplantation*. 2015; 29(1):26-33.
6. Sousa SR, Galante NZ, Barbosa DA, Pestana JO. Incidence of infectious complications and their risk factors in the first year after renal transplantation. *J Bras Nefrol*. 2010; 32(1):75-82.
7. Witzke O, Hauser IA, Bartels M, Wolf G, Wolters H, Nitschke M, VIPP Study Group. Valganciclovir prophylaxis versus preemptive therapy in cytomegalovirus-positive renal allograft recipients: 1-year results of a randomized clinical trial. *Transplantation*. 2012; 93(1):61-8.
8. Manuel O, Husain S, Kumar D, Zayas C, Mawhorter S, Levi ME, et al. Assessment of cytomegalovirus-specific cell-mediated immunity for the prediction of cytomegalovirus disease in high-risk solid-organ transplant recipients: a multicenter cohort study. *Clin Infect Dis*. 2013; 56(6):817-24.
9. Koton CN. CMV: Prevention, diagnosis and therapy. *Am J Transplant*. 2013; 13(Suppl 3):24-40.
10. Pérez A, Morales LE, Vilatobá M. Factores de riesgo para el desarrollo de función retardada del injerto en receptores de trasplante renal de donante fallecido y su impacto en la supervivencia de paciente e injerto. *Revista de Investigación Clínica*. 2013; 65(2):109-15.
11. López-Oliva MO, Flores J, Madero R, Escuin F, Santana MJ, Bellón T, et al. Cytomegalovirus infection after kidney transplantation and long-term graft loss. *Nefrología*. 2017; 37(5):515-25.
12. Valdivia J, Gutiérrez C, Delgado E. Supervivencia en el trasplante renal con donante vivo y donante fallecido. *Invest Médico Quir*. 2011; 3(2):99-107.
13. Hernández D, Triñanes J, Armas AM, Ruiz-Esteban P, Alonso-Titos J, Duarte A, et al. Vascular damage and kidney transplant outcomes: An unfriendly and harmful link. *Am J Med Sci*. 2017; 354(1):7-16.
14. Ávila-Saldívar MN. Enfermedad renal crónica: prevención y detección temprana en el primer nivel de atención. *Med Int Mex*. 2013; 29:148-53.

15. De Francisco LM. Insuficiencia renal crónica: alternativas terapéuticas. En: Arias M, Campistol JM, Morales JM. Manual de trasplante renal. 1 ed. Madrid: Grupo 2 Comunicación Médica; 2005. p. 11-25.
16. Silva M, Marra AR, Pereira CA, Medina JO, Camargo LF. Bloodstream infection after kidney transplantation: epidemiology, microbiology, associated risk factors, and outcome. *Transplantation*. 2011;90:581-7.
17. Razonable RR, Humar A. Cytomegalovirus in solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 2013;13(Suppl 4):93-106.
18. Sanbonmatsu S, Pérez M, Navarro JM. Infección por citomegalovirus humano. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014;32(Supl 1):15-22.
19. Cortés JA, Yomayusa N, Arias YR, Arroyave IH, Cataño JC, García P, et al. Consenso colombiano para la estratificación, diagnóstico, tratamiento y prevención de la infección por citomegalovirus en pacientes adultos con trasplante renal. *Infectio*. 2016;20(4):250-64.
20. Días J, Henao JE, Jaimes FA. Efectos de la infección y la enfermedad por citomegalovirus en receptores de trasplante renal. *Acta Med Colom*. 2012;37:131-7.
21. Kosmadakis G, Daikos GL, Pavlopoulou ID, Gobou A, Kostakis A, Tzanatou-Exarchou H, et al. Infectious complications in the first year post renal transplantation. *Transplant Proc*. 2013;45(4):1579-83.
22. Batista MV, Pierrotti LC, Abdala E, Clemente WT, Girão ES, Rosa DR, et al. Endemic and opportunistic infections in Brazilian solid organ transplant recipients. *Trop Med Int Health*. 2011;16(9):1134-42.
23. Ahmed A. Antiviral treatment of cytomegalovirus infection. *Infect Disord Drug Targets*. 2011;11(5):475-503.
24. Díaz J, Henao J, Rodelo J, García A, Arbelaez M, Jaimes F. Incidence and risk factors for cytomegalovirus disease in a Colombian cohort of kidney transplant recipients. *Transplant Proc*. 2014;46:160-6.
25. I ak O, Yildirim M, Kucuk HF, Gencer S, Demir T. Infections in renal transplant patients: risk factors and infectious agents. *Transplant Proc*. 2013;45(3):944-8.
26. Hodson EM, Ladhani M, Webster A, Strippoli GF, Craig J. Antiviral medications for preventing cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Cochrane Database of Systematic Rev*. 2013;28(2):CD003774.
27. Owers DS, Webster AC, Strippoli GF, Kable K, Hodson EM. Pre-emptive treatment for cytomegalovirus viraemia to prevent cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients (Review) *Cochrane Database of Systematic Rev*. 2013;28(2):CD005133.

28. Hodson EM, Jones CA, Webster AC, Strippoli GF, Barclay PG, Kable K, et al. Antiviral medications to prevent cytomegalovirus disease and early death in recipients of solid-organ transplants: a systematic review of randomized controlled trials. *Lancet*. 2005;365(9477):2105-15.

29. Prakash J, Ghosh B, Singh S, Soni A, Rathore SS. Causes of death in renal transplant recipients with functioning allograft. *Indian J Nephrol*. 2012;22(4):264-8.

Recibido: 8 de diciembre de 2017.

Aprobado: 15 de junio de 2018.

Rafael Enrique Cruz Abascal. Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Universitario "Arnaldo Milián Castro". Villa Clara, Cuba.

Correo electrónico: rafaelca@infomed.sld.cu