

INSTITUTO DE MEDICINA TROPICAL "PEDRO KOURÍ"

## Monitoreo de la infección por citomegalovirus en pacientes con trasplante renal: primera experiencia en Cuba

*Dra. Sonia Resik Aguirre,<sup>1</sup> Dr. Antonio Enamorado Casanova,<sup>2</sup> Dra. Vivian Kourí Cardellá,<sup>3</sup> Lic. Carlos Suárez Morán<sup>4</sup> y Téc. Serafina García Infante<sup>5</sup>*

### RESUMEN

El trasplante renal constituye hoy día la herramienta terapéutica más eficaz para el tratamiento de la insuficiencia renal crónica en fase terminal. El rechazo al injerto y las infecciones constituyen las barreras más importantes para el éxito del trasplante y el citomegalovirus (CMV) es el agente que más se ha reportado como causa de la morbilidad en este tipo de pacientes. Se estudiaron de forma evolutiva, durante 16 semanas, un grupo de 12 pacientes con trasplantes de riñón en el Instituto de Nefrología, para monitorear la infección por CMV. De estos pacientes, 58,4 % resultó positivo de infección por este virus y 28 % de ellos mostró evidencias clínicas de enfermedad; el mayor número de pacientes con infección se acumuló entre la cuarta y la duodécima semana postrasplante. En 70 % de los individuos sometidos a una inmunosupresión alta se constató infección por CMV. En algún momento de la evolución 50 % del total de los pacientes desarrolló episodios de rechazo al injerto y en 83,3 % de ellos se diagnosticó infección por CMV.

**Descriptores DeCS:** TRASPLANTACION DE RIÑÓN/efectos adversos; INFECCIONES POR CYTOMEGALOVIRUS/diagnóstico; INFECCIONES POR CYTOMEGALOVIRUS/quimioterapia.

Uno de los sucesos más espectaculares de la ciencia biomédica en el siglo xx, ha sido la transformación del trasplante de órganos de ser un experimento interesante sobre inmunobiología humana a ser el método más práctico de rehabilitar pacientes con enfermedades del hígado, el corazón, los riñones o los pulmones en estadio final. Que este suceso haya ocurrido en unas pocas décadas es aún más destacable pues la esencia del trasplante de órganos se muestra en situaciones clínicas sin precedentes para la biología humana y la medicina: la colocación de un órgano primariamente vascularizado en un hospedero que es antigéni-

camente diferente del donante del injerto; la presencia de infecciones producidas por un grupo de agentes, en particular virus como el citomegalovirus (CMV), que son capaces de modular la expresión de antígenos de histocompatibilidad y el nivel de activación de leucocitos y células endoteliales en el aloinjerto; y los requerimientos mantenidos de una terapia inmunosupresora exógena, para mantener la función del trasplante, que también modula los niveles de replicación microbiana.<sup>1</sup>

Las 2 principales barreras que determinan el éxito del trasplante son: el rechazo y la infección, y están indisolublemente ligadas. El posible papel de

<sup>1</sup> Máster en Virología. Especialista de II Grado en Microbiología. Investigador Auxiliar.

<sup>2</sup> Especialista de I Grado en Nefrología.

<sup>3</sup> Máster en Virología. Especialista de I Grado en Microbiología. Investigador Agregado.

<sup>4</sup> Máster en Virología. Licenciado en Microbiología. Aspirante a Investigador.

<sup>5</sup> Técnico en Microbiología.

la infección en la patogénesis del daño del injerto ha recibido una gran atención y continúa siendo controversial. Particularmente con el CMV, se ha descrito una estrecha relación entre infección y daño del injerto.<sup>1-4</sup>

En la patogénesis de la infección por CMV se deben tener en cuenta: la activación del virus latente, la diseminación sistémica del virus activo que se replica y el control del virus, fundamentalmente mediante las células T citotóxicas ligadas al complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), específicas contra él. Este último aspecto es vital en los pacientes con trasplante a punto de partida de donantes con disparidad MHC. En tales instancias el injerto podría constituir un "sitio privilegiado" para la replicación viral. Clínicamente se ha demostrado que el órgano trasplantado es mucho más afectado por el CMV que el nativo. Asimismo, la presencia continua del CMV en el injerto incrementa las posibilidades de un daño a largo plazo, inducido por este virus.<sup>5,6</sup>

Se ha reportado que entre 60 a 100 % de los receptores de un trasplante renal desarrollan infección por CMV (medida como excreción viral) dependiendo del estado serológico previo al trasplante y el tipo de inmunosupresión utilizada posteriormente. La inmunidad preexistente puede modular la infección por CMV en los pacientes con trasplante. Sin embargo, cuando el nivel de la inmunosupresión aumenta, la contribución de la inmunidad preexistente de la resistencia a la enfermedad, disminuye.<sup>7</sup>

Existen 2 tipos fundamentales de infección producida por el CMV: la primaria, a punto de partida de un donante seropositivo a CMV y un receptor seronegativo, por lo que la incidencia es alrededor de 60 %; y la reactivación, a punto de partida de un donante seropositivo o seronegativo y un receptor seropositivo, que resulta una incidencia de 20 % aproximadamente.<sup>8</sup>

Varios investigadores han expresado la importancia de la superinfección -entre 20 a 50 % de los pacientes con trasplante- en un receptor previamente seropositivo, adquirida por el órgano trasplantado.<sup>9-12</sup> Evidencias directas del papel del órgano trasplantado como vía de obtención del CMV, han sido proveídas con la demostración de material genético del CMV en la vasculatura de este.<sup>13</sup> Otras fuentes de virus incluyen los productos

sanguíneos con un riesgo de infección asociado con transfusiones de 2,5 % por unidad de sangre transfundida.<sup>7</sup>

Los pacientes con trasplante desarrollan una gran variedad de síntomas clínicos asociados con la infección por CMV: fiebre prolongada, leucopenia, trombocitopenia, linfocitosis atípica y aumento de las transaminasas. Entre las complicaciones más frecuentes se pueden enumerar las infecciones del tracto gastrointestinal con perforaciones, hepatitis, neumonía y retinitis.<sup>7</sup>

Se ha descrito la superinfección con hongos, protozoos y bacterias como consecuencia del efecto inmunosupresor directo de la infección por CMV, que se superpone secundariamente a los disturbios inducidos por la terapia inmunosupresora, tanto en la inmunidad humoral como en la celular.<sup>1,7</sup>

Con el desarrollo de nuevas estrategias antivirales y la ejecución de investigaciones básicas y clínicas altamente calificadas, podrán encontrarse respuestas a las interrogantes sobre el papel del CMV en el trasplante de órganos y los mecanismos involucrados en la relación virus-infección-rechazo.

Por primera vez en Cuba se investigó el papel que el CMV desempeña en la etapa posterior a un trasplante renal.

## MÉTODOS

### PACIENTES Y MUESTRAS

Se estudiaron los 12 pacientes con insuficiencia renal crónica en estadio final con trasplante de riñón en el Instituto de Nefrología durante los meses de octubre de 1997 a febrero de 1998. De ellos 10 eran masculinos y 2 femeninos, con un promedio de edad de 31,6 años y 100 % tenían anticuerpos IgG contra CMV al momento del trasplante.

Estos pacientes fueron seguidos evolutivamente durante las primeras 16 semanas posteriores al trasplante, se les realizó una detallada evolución clínica y se tomaron semanalmente muestras de plasma y orina.

Las muestras de plasma fueron conservadas a -70 °C hasta su procesamiento y las de orina a 4 °C durante 24 h hasta su inoculación en cultivo de células para aislamiento viral.

## DETECCIÓN DE ANTÍGENOS PRECOCES DE CMV EN CULTIVO DE CÉLULAS

Se realizó en cultivo de células diploides de pulmón humano MRC-5<sup>14</sup> siguiendo el procedimiento descrito por *Gleaves* y otros.<sup>15</sup>

## REACCIÓN EN CADENA DE LA POLIMERASA (RCP)

Se realizó una RCP anidada múltiple que permitió detectar en un solo tubo de reacción la presencia de VHS<sub>1y2</sub>, CMV, VVZ, VEB y VHH6, con el objetivo de detectar la existencia de genoma de CMV en plasma. Tanto para la extracción de ADN como para la RCP se siguió el protocolo descrito por *Tenorio* y otros.<sup>16</sup>

## TERAPÉUTICA INMUNOSUPRESORA

La inmunosupresión fue considerada basal cuando se le administraron los medicamentos a los receptores según lo establecido en el esquema de inmunosupresión.

a) *Prednisona*: Se administró una dosis inicial de 1 mg/kg/d durante 5 d, con una posterior disminución diaria de 0,05 mg/kg/d hasta llegar a la dosis de 0,5 mg/kg/d, la que se mantuvo durante 1 mes. A partir de este momento el medicamento se redujo a razón de 5 mg diarios semanalmente hasta alcanzar la dosis de mantenimiento de 0,25 mg/kg/d.

b) *Azathioprina*: Se administró una dosis inicial de 2,5-3 mg/kg/d sin sobrepasar los 150 mg diarios y con una función renal normal. Ante cualquier signo de disfunción, la dosis se redujo a 1-1,5 mg/kg/d.

c) *Ciclosporina A (CsA)*: Se administró una dosis inicial de 8 mg/kg/d con ajuste para ventana terapéutica entre 150-250 ng/dL en sangre detectados por *cromatografía de alta precisión en líquido (HPLC)* y *radioinmunoanálisis (RIA)* con la utilización de anticuerpos monoclonales específicos.

La inmunosupresión fue considerada alta cuando las dosis de CsA en sangre sobrepasaron la cifra de 300 ng/dL o se había recibido tratamiento con metilprednisolona, la cual se administró como tratamiento de rescate en las crisis agudas de rechazo al injerto a dosis entre 10-15 mg en forma de bolo, durante 3 d consecutivos o en días alternos.

## RECHAZO

Por definición se catalogó como la disfunción aguda o crónica del injerto renal de causa inmunológica.<sup>17</sup> Para diagnosticarlo se siguieron los criterios de Banff.<sup>18</sup>

## PROCESAMIENTO DE LOS RESULTADOS

Se utilizaron estadísticos descriptivos (porcentajes y medias geométricas) para describir las variables de interés del universo de estudio.

## RESULTADOS

En 58,4 % de los pacientes se detectó infección por CMV durante los primeros 4 meses del trasplante. Los 7 pacientes que resultaron positivos a infección por CMV fueron diagnosticados mediante detección de antígenos precoces de CMV en cultivo de células y en 6 de ellos se logró constatar, mediante RCP, presencia de ADN del virus en plasma.

En estos pacientes se comenzó a detectar infección por CMV a partir de la segunda semana del trasplante (fig. 1) y coincidió el período de la tercera a la cuarta semana con el de mayor detección inicial. Los mayores acumulados de pacientes con infección por CMV se encontraron entre la cuarta y la duodécima semana (fig. 2).

Sólo 2 pacientes enrolados en el estudio (28 % de los que presentaron infección por CMV) mostraron síntomas y signos clínicos de enfermedad por CMV, con una buena recuperación al tratarse con Foscarnet a la dosis de 20 mg/kg/d durante 15 d.

Los valores promedio semanales de administración de prednisona y azathioprina, tanto para los pacientes con trasplante en los que se detectó y en los que no se detectó infección por CMV, muestran valores que se corresponden con los del protocolo de inmunosupresión basal utilizado. De modo contrario, en los pacientes positivos a CMV se detectaron cifras promedio en sangre de CsA superiores a 300 ng/dL entre la tercera y la cuarta semanas del trasplante y en la octava, lo que fue considerado en este protocolo como inmunosupresión alta.

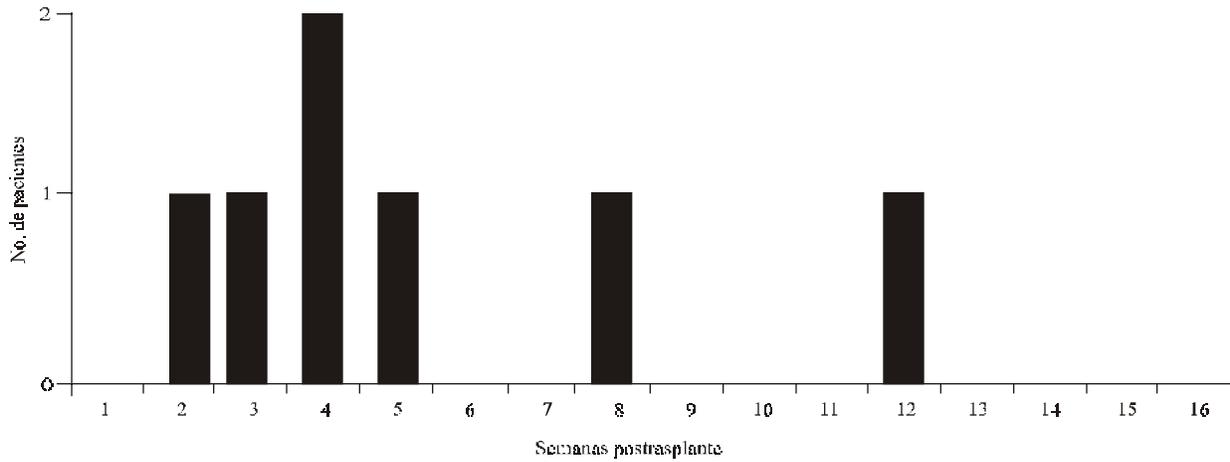


Fig. 1. Semanas postrasplante de detección inicial de infección por citomegalovirus.

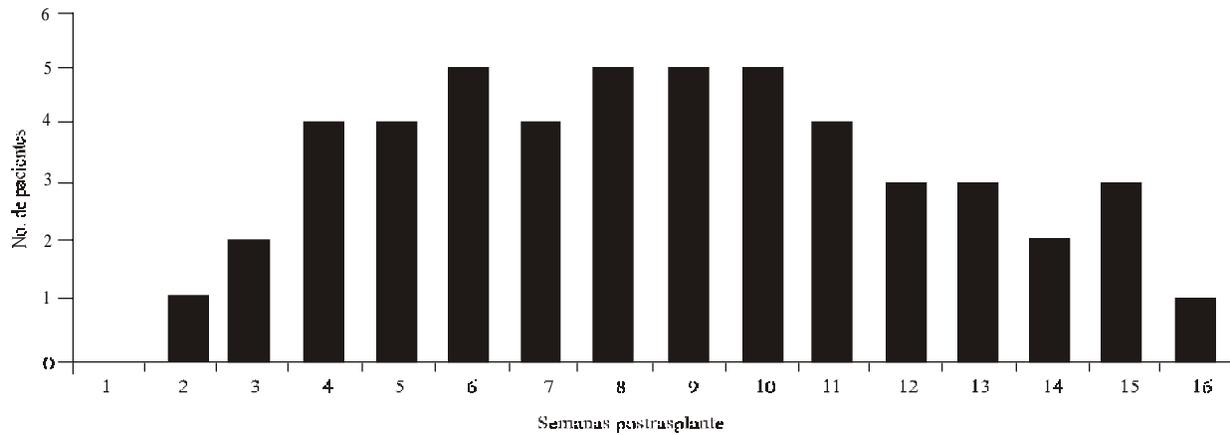


Fig. 2. Acumulado de pacientes con infección por citomegalovirus según semanas postrasplante.

De los pacientes estudiados (6 individuos), 50 % mostraron episodios de rechazo. En 83,3 % de estos pacientes (5 individuos) se diagnosticó infección por CMV (fig. 3).

La dosis promedio de metilprednisolona recibida en pulsos por estos pacientes como tratamiento antirrechazo fue de 6 432 mg para los pacientes con trasplante que presentaron infección por CMV y de 3 803 mg para los negativos.

Si se analiza en su conjunto el tratamiento inmunosupresor utilizado (tabla) se observa que 10 pacientes (83,3 %) recibieron inmunosupresión alta y solo 2 pacientes (16,7 %) estuvieron sometidos a una inmunosupresión basal. De los 10 pacientes con inmunosupresión alta, 8 recibieron tratamiento con metilprednisolona en el rescate de disfunciones del órgano trasplantado (6 pacientes por rechazo al injerto y 2 pacientes por edema intersticial marcado) y en 2 casos se detectaron niveles altos de ciclosporinemia (> 300 ng/dl) durante varias

semanas consecutivas, lo que pudiese estar relacionado con las variaciones promedio reportadas en biodisponibilidad de la CsA (30 %).

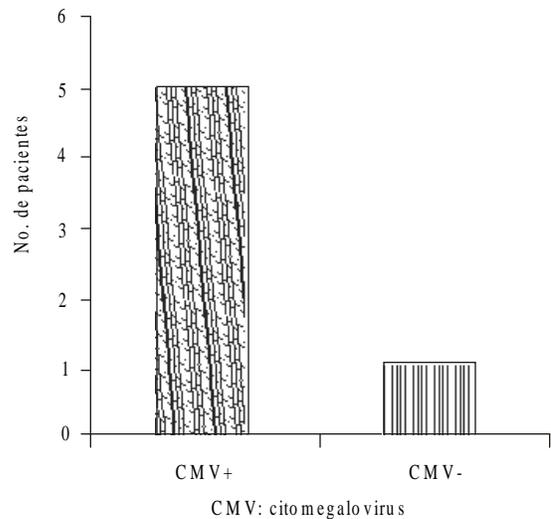


Fig. 3. Pacientes con episodios de rechazo.

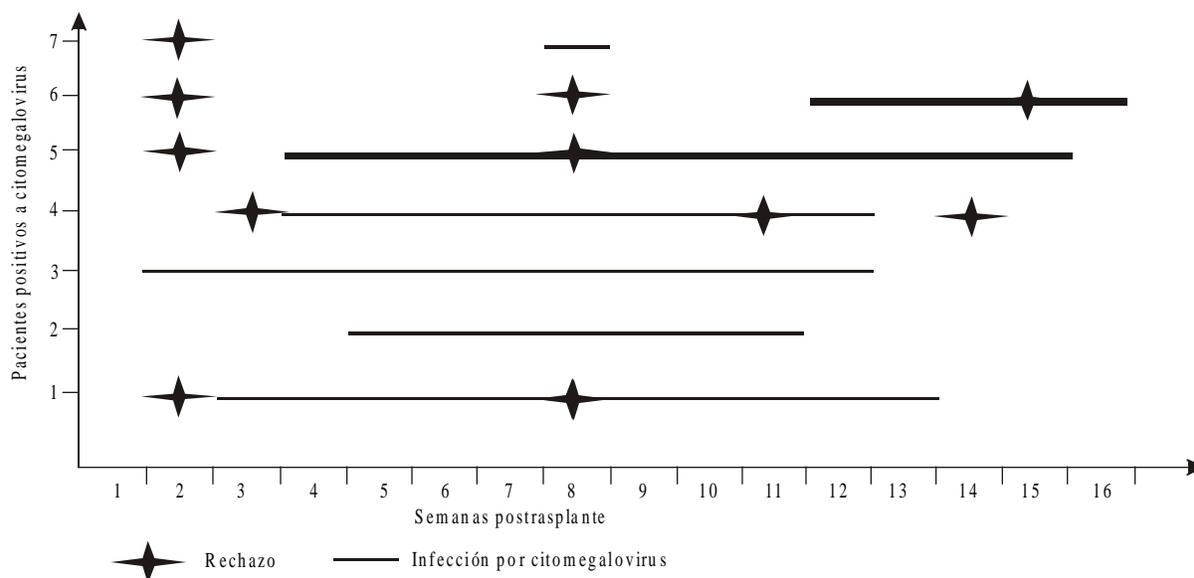


Fig. 4. Distribución por semanas de la infección por citomegalovirus y los episodios de rechazo.

TABLA. Relación del estado de inmunosupresión y la detección de infección por citomegalovirus (CMV)

	CMV negativo (%)	CMV positivo (%)	Total
Inmunosupresión basal	2 (100)	0 (0)	2 (16,7)
Inmunosupresión alta	3 (30)	7 (70)	10 (83,3)
Total	5 (1,6)	7 (58,4)	12 (100)

De los pacientes sometidos a inmunosupresión alta, 70 % presentó infección por CMV. De ellos, en 5 individuos (41,6 % del total de pacientes con trasplante estudiados) esta inmunosupresión obedeció al tratamiento del fenómeno de rechazo.

Como se observa en la figura 4 la asociación entre rechazo, inmunosupresión alta e infección por CMV puede enmarcarse en el tiempo. Cronológicamente, entre la segunda y la tercera semana posttrasplante, se encuentra el período de mayor incidencia de rechazo de causa inmunológica en estos pacientes. La infección por CMV aparece inmediatamente después de estos episodios. En 2 casos se observa la infección sin asociación con el rechazo, pero en estos individuos la inmunosupresión alta estuvo dada por niveles mantenidos de ciclosporinemia. De los 5 pacientes que manifestaron episodios iniciales de rechazo y que posteriormente replicaron el virus, 4 presentaron uno o más cuadros de rechazo en períodos de

tiempo que oscilaban alrededor de las 6 semanas entre uno y otro.

## DISCUSIÓN

A través del tiempo el hombre ha desarrollado múltiples métodos para prevenir y combatir las enfermedades en su búsqueda incesante por preservar la salud. Se han estructurado diferentes tipos de tratamientos, desde los más simples, hasta los más complejos, entre ellos el trasplante renal, técnica que ha dejado de ser un fenómeno experimental y se ha convertido en una modalidad terapéutica universalmente aceptada para el tratamiento de la insuficiencia renal crónica en fase terminal. En Cuba, a partir de febrero de 1970, en el Instituto de Nefrología, comenzaron a realizarse los trasplantes renales.<sup>19</sup>

A pesar de que en los servicios de trasplantología del mundo se ha estudiado de forma evolutiva la infección por CMV en el trasplante renal, en Cuba sólo existe un reporte previo acerca del tema, donde se evaluaron de forma puntual pocos pacientes.<sup>20</sup>

Teniendo en cuenta que en este universo de trabajo 100 % de los receptores, por ser seropositivos a CMV, presentaban una infección de tipo latente, era de esperar que aproximadamente en 20 % de los pacientes con trasplantes ocurriese

una reactivación viral,<sup>8</sup> pero se detectó 54,8 % de pacientes positivos de infección. Esta diferencia encontrada en este estudio pudiese estar relacionada con el fenómeno de la superinfección.<sup>9-12</sup> De la población cubana, 90 % es seropositiva a CMV,<sup>21</sup> por lo que la posibilidad de adquisición de una nueva cepa de CMV a partir del órgano donado no es nada despreciable. Varios investigadores han reportado que entre 20 y 50 % de receptores seropositivos a CMV adquieren una nueva variante de cepa a punto de partida del injerto y desarrollan una infección activa.<sup>9-12</sup>

Los altos niveles de positividad a CMV encontrados en este estudio y reportados por otros autores,<sup>22-24</sup> unidos a los efectos directos sobre los tejidos y un grupo de síndromes clínicos deletéreos para el injerto renal, han motivado la búsqueda de terapéuticas precoces en el control de esta complicación clínica.<sup>25,26</sup> Así cobran fuerza los estudios que permiten un diagnóstico más precoz.

En todos los casos la RCP detectó la infección de 2 a 3 semanas antes que la excreción de virus en orina. Estas diferencias en el tiempo de detección de ambas técnicas han sido reportadas en la literatura.<sup>27,28</sup> Acorde con los receptores de la literatura, se coincide en detectar la infección por CMV a partir de la segunda semana del trasplante y, también, que el período entre la tercera a la cuarta semana es el de mayor detección inicial.<sup>22,24,29</sup>

Se ha descrito que la aparición de los cuadros de infección por CMV y otros virus inmunomoduladores es mucho más frecuente en el período entre el primero y el sexto mes postrasplante,<sup>6</sup> aunque algunos autores que han monitoreado la infección por este agente en el trasplante renal han encontrado positivities en fecha tan temprana como la primera semana posterior al injerto.<sup>24</sup>

En estos casos la aparición de enfermedad por CMV asociada con infección fue muy baja (28 %). Murray y otros detectaron 31 % de pacientes con enfermedad por CMV en los pacientes con trasplantes de riñón que se estudiaron evolutivamente, mientras que Glenn reporta 35 % en sus ensayos.<sup>24,29</sup>

Varios elementos contribuyen a incrementar la frecuencia o la gravedad de la infección por CMV después del trasplante de órganos: la naturaleza del tratamiento inmunosupresor y el tipo de trasplante

y de infección.<sup>1</sup> Freymuth y otros señalan que la utilización de corticoides y azathioprina no entraña una inmunosupresión suficiente para permitir el desarrollo de una infección activa a CMV, se demuestra frecuente asociación con otras drogas, inhibidoras potentes de la función linfocitaria, como los sueros antilinfocitarios, CsA o irradiación corporal total.<sup>22</sup>

La CsA tiene un mecanismo de acción altamente selectivo; previene la diferenciación y proliferación de linfocitos T citotóxicos, e impide la producción y liberación de IL-2 y otras linfoquinas importantes.<sup>30</sup>

A pesar de los avances en la terapéutica inmunosupresora de los últimos años, el rechazo continúa siendo una de las complicaciones más frecuentes que comprometen la supervivencia del injerto a corto y mediano plazo.<sup>6</sup>

Al igual que lo detectado en este trabajo, otros autores han reportado un porcentaje elevado de infección por CMV en pacientes con trasplante de órganos sólidos y episodios de rechazo al injerto.<sup>4,31,32</sup> El rescate de los fenómenos de rechazo, que a la larga implican el fracaso del trasplante por mecanismos inmunológicos, se realiza a expensas de un incremento de la inmunosupresión. Las drogas más utilizadas son la metilprednisolona y los sueros antilinfocitarios (anticuerpos monoclonales y policlonales)<sup>33</sup> (Lim IA. Uso de un anticuerpo monoclonal anti-T3 en la profilaxis del rechazo al aloinjerto renal [Tesis para optar por el título de Especialista de I Grado en Nefrología] Ciudad de La Habana: Instituto de Nefrología, 1994.).

La acción de la metilprednisolona (esteroide de acción rápida) es de carácter inespecífico, se le atribuye un papel antiinflamatorio, además de una acción sobre el sistema inmune celular, induce la lisis de linfocitos T a dosis terapéuticas, linfopenia por migración de linfocitos y disminución de la síntesis y liberación de citoquinas importantes para la activación linfocitaria (Rondon J. Factores de riesgo del trasplante renal cadavérico en los primeros seis meses de evolución [Tesis para optar por el título de Especialista de I Grado en Nefrología] Ciudad de La Habana: Instituto de Nefrología, 1998.).

Según lo observado, la mayor dosis de metilprednisolona fue utilizada en los pacientes con rechazo que presentaron infección con CMV. Cope

y otros encontraron que la dosis total de metilprednisolona aplicada a los pacientes durante los episodios de rechazo, actuó como factor de riesgo para la aparición de infección y enfermedad por CMV en los pacientes con trasplante de hígado, el riesgo mayor resultó en la medida en que se aumentaban los miligramos de la droga administrados en cada pulso, hecho que concuerda con los resultados encontrados en este estudio.<sup>34</sup>

Se observó una relación entre rechazo, inmunosupresión alta e infección por CMV y esto puede enmarcarse en el tiempo, lo que coincide con lo reportado internacionalmente.<sup>35</sup>

Con el objetivo de revertir el fenómeno inmunológico del rechazo es necesario incrementar los niveles de inmunosupresión, factor asociado con una marcada reducción de la respuesta celular y la consecuente supresión de la respuesta inmune antiviral del hospedero,<sup>5</sup> lo que provoca que el CMV latente comience a replicarse, tal como se observa en estos pacientes (fig. 4). Las reacciones alérgicas que motivan el rechazo y la inflamación que lo acompañan son otros factores que se han asociado con la reactivación del CMV latente. Este proceso inflamatorio induce la liberación de factor de necrosis tumoral y otras citoquinas estimuladoras de una variedad de mensajeros intracelulares que inician la reactivación del CMV latente, y resultan en replicación viral.<sup>36,37</sup>

El impacto de estos efectos inducidos por el CMV sobre el órgano trasplantado es potencialmente amplio, y la infección del injerto le facilita al CMV participar en el desarrollo del daño al trasplante. Se plantea que la relación entre el rechazo y el CMV es bidireccional: la inflamación causada por el rechazo y las terapias antirrechazo incrementan la replicación viral y el CMV contribuye al fenómeno del rechazo, ya sea mediante el mimetismo inmunológico o a través de la liberación de determinadas citoquinas.<sup>1,5,6</sup>

Sin dudas los novedosos enfoques sobre el papel de la asociación infección por CMV-rechazo, exigen la instrumentación de estudios básicos posteriores que permitan definir la inmunopatogenia del fenómeno.

#### SUMMARY

Kidney transplantation is at present the most efficient therapeutic tool to treat end-stage chronic kidney failure. Graft rejection and

infections are the most important barriers to the success of transplantation, whereas cytomegalovirus (CMV) has been the most reported causal agent of morbidity in this type of patients. The evolution of a group of 12 patients who underwent kidney transplantation at the Nephrology Institute was studied during 16 weeks aimed at monitoring the infection caused by CMV. 58.4% of these patients were positive and 28% showed clinical evidences of the disease. Most of the infected patients were observed between the 4th and the 12th week after transplantation. CMV infection was confirmed in 70% of the individuals undergoing a high immunosuppression. 50% of the total of patients developed graft rejection episodes some time during the evolution and 83.3% were diagnosed CMV infection.

**Subject headings:** KIDNEY TRANSPLANTATION/adverse effects; CYTOMEGALOVIRUS INFECTION/drug therapy.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Rubin RH. Editorial response: cytomegalovirus disease and allograft loss after organ transplantation. *Clin Infect Dis* 1998;26:871-3.
- Simmons RL, Weil R III, Tallent MB, Kjellstrans CM, Najarian JS. Do mild infections trigger the rejection of renal allografts? *Transplant Proc* 1970;2:419-23.
- Bronsther O, Manez R, Kusne S. Posttransplant B, non-A non-B, and cytomegalovirus hepatitis increase the risk of developing chronic rejection after liver transplantation. *Transplant Proc* 1995;27:1206-7.
- Otero J, Gavalda J, Murio E. Cytomegalovirus disease as risk factor for graft loss and death after orthotopic liver transplantation. *Clin Infect Dis* 1998;26:865-70.
- Rubin RH. Infection in organ transplant recipient. En: Rubin RH, Young LS eds. *Clinical approach to infection in the compromised host*. 3<sup>rd</sup> ed. New York: Planum 1994;629-705.
- Fishman JA, Rubin RH. Infection in organ-transplant recipients. *N Engl J Med* 1998;338(24):1741-51.
- Britt WJ, Alford CA. Cytomegalovirus. En: Fields BN, Knipe DM, Howley PM, eds. *Fields Virology*. 3 ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996:2493-523.
- Tolkoff-Rubin NE, Rubin RH. Infection in organ transplant recipients. En: Gorbach SL, Barlett JG, Blacklow NR. *Infectious diseases*. Philadelphia: WB Saunders, 1992:1040-7.
- Smiley ML, Wlodaver CG, Grossman RA. The role of pretransplant immunity in protection from cytomegalovirus disease following renal transplantation. *Transplantation* 1985;40:157-61.
- Chou S. Acquisition of donor strains of cytomegalovirus by renal-transplant recipients. *N Engl J Med* 1986;314:1418-23.
- Grundy JE, Super M, Lui S. The source of cytomegalovirus infection in seropositive renal allograft recipients is frequently the donor kidney. *Transplant Proc* 1987;19:2126-8.
- Chou S. Reactivation and recombination of multiple cytomegalovirus strain from individual organ donors. *J Infect Dis* 1989;160:11-5.
- Gnann JW, Ahlmen J, Svalander C. Inflammatory cells in transplanted kidneys are infected by human cytomegalovirus. *Am J Pathol* 1988;132:239-48.
- Hay R, Caputo J, Chen TR. *American type culture collection catalogue of cell lines and hybridomas*. 7 ed. 1992:48.
- Gleaves CA, Smith TF, Shuster EA, Pearson GR. Rapid detection of cytomegalovirus in MRC-5 cells inoculated with urine specimens by using lowspeed centrifugation and monoclonal antibody to an early antigen. *J Clin Microbiol* 1984;19:917-9.
- Tenorio A, Echevarría JE, Casas I, Echevarría JM, Tabarés E. Detection and typing of human herpesviruses by multiplex polymerase chain reaction. *J Virol Methods* 1993;44:261-9.

17. Strom TB. Graft rejection and immunosuppression in kidney transplantation. En: Cameron S, Davison A, Grunfeld JP, Keer O, Ritz E, eds. Oxford textbook of clinical Nephrology. New York: Oxford University, 1992:1551-9.
18. Solez K, Benediktsson H, Cavallo T. Report of the third banff conference on allograft pathology (July 20-24, 1995) on classification and lesion scoring in Renal Allograft Pathology. *Transplant Proc* 1996;28:441-4.
19. Busch A. Nuestra experiencia en trasplante renal. Informe preliminar. *Rev Cubana Cir* 1972;11:406-33.
20. Álvarez M, Marrero M, Soler M. Diagnóstico rápido de citomegalovirus (CMV) en pacientes inmunocomprometidos mediante anticuerpos monoclonales que reconocen proteínas precoces virales. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1989;84:265-8.
21. Marrero M, Álvarez M, Suárez L. Estudio de la respuesta serológica a algunos Herpesvirus en un grupo de pacientes infectados con el VIH. *Rev Cubana Med Tro* 1992;44:208-11.
22. Freymuth F, Petitjean J, Eugene-Ruelland G. Infection á cytomégalo virus après transplantation. *Pathol Biol* 1993;41:724-30.
23. Cunningham R, Harris A, Frankton A, Irving W. Detection of cytomegalovirus using PCR in serum from renal transplant recipients. *J Clin Pathol* 1995;48:575-7.
24. Murray BM, Amsterdam D, Gray V. Monitoring and diagnosis of cytomegalovirus infection in renal transplantation. *J Am Soc of Nephrol* 1997;7:1448-57.
25. Conti DJ, Freed BM, Singh TP. Preemptive ganciclovir Therapy in citomegalovirus-seropositive renal transplants recipients. *Arch Surg* 1995;130:1217-22.
26. Conti DJ, Shen G, Singh T. Ganciclovir profilaxis of Cytomegalovirus disease. *Transplant Proc* 1997;29:804-6.
27. Storch GA, Buller RS, Bailey TC. Comparison of PCR and pp65 antigenemia assay with quantitative shell vial culture for detection of cytomegalovirus in blood leukocytes from solid trasnplant recipients. *J Clin Microbiol* 1994;32:997-1003.
28. Gozlan J, Laporte S, Lesage M. Monitoring of cytomegalovirus infection and disease in bone marrow recipients by reverse trascription-PCR and comparison with PCR and blood and urine cultures. *J Clin Microbiol* 1996;34:2085-8.
29. Glenn J. Cytomegalovirus infections following renal transplantation. *Rev Infect Dis* 1981;3:1151-77.
30. Wish JB. Immunologic effects of cyclosporine. *Transplant Proc* 1986;18 (Suppl 2):515-8.
31. Reinke P, Fietze E, Ode-Hakim S. Late-acute renal allograft rejection and symptomless cytomegalovirus infection. *Lancet* 1994;344:1737-8.
32. Fernando S, Booth J, Boriskin Y. Association of cytomegalovirus infection with post-transplantation cardiac rejection as studied using the polymerase chain reaction. *J Med Virol* 1994;42:396-404.
33. Moreno A, Viraldell J. Infecciones oportunistas en pacientes con trasplante renal. *Nefrología* 1996;26:291-306.
34. Cope AV, Sabin C, Burroughs A. Interrelationships among quantity of human cytomegalovirus DNA in blood, donor-recipientserostatus, and administration of methylprednisolone as risk factors for HCMV disease following liver transplantation. *J Infect Dis* 1997;176:1484-90.
35. Jonason O. trasplante renal, algunas consideraciones inmunológicas. *Clin Méd Norteam* 1971;193:203.
36. Rubin RH. Impact of cytomegalovirus infection on organ transplant recipients. *Rev Infec Dis* 1990;12(Suppl 7):S744-66.
37. Fietze E, Prosch S, Reinke P. Cytomegalovirus infection in trasnplant recipients: the role of tumor necrosis factor. *Trasplantation* 1994;58:675-80.

Recibido: 31 de marzo del 2000. Aprobado: 25 de mayo del 2000.

Dra. *Sonia Resik Aguirre*. Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri". Apartado 601, Ciudad de La Habana, Cuba. Correo electrónico: [ciipk@ipk.sld.cu](mailto:ciipk@ipk.sld.cu)