

Infección por citomegalovirus (CMV) en trasplante renal. Aspectos clínicos

E. OLIVAS, F. VASCONEZ, J. LUÑO, F. ANAYA, V. BARRIO, R. PEREZ GARCIA y F. VALDERRABANO.

Servicio de Nefrología. Hospital Provincial. Madrid.

RESUMEN

Para evidenciar la incidencia y repercusión clínica de la infección por citomegalovirus (CMV) en pacientes con trasplante renal funcionando estudiamos 55 pacientes a los que se determinó: evolución clínica, título de anticuerpos anti-CMV (Ac. anti-CMV) (test de fijación del complemento) y estudios de función renal. En 41 pacientes (74 %) se objetivó seroconversión de Ac. anti-CMV y evidencia clínica de infección por CMV; 25 pacientes (59 %) tenían una infección primaria y 16 pacientes (41 %) una infección secundaria (incremento en cuatro veces o más del título de ac. previamente positivo).

Los signos clínicos más frecuentes fueron: astenia, anorexia, fiebre, hepatitis, tos y cierto grado de disnea, linfocitosis y leucopenia. Según el cuadro clínico de presentación, los pacientes fueron clasificados en 3 grupos: 24/41 tuvieron una forma clínica moderada, 14/41 una forma leve o asintomática y en 3 pacientes (7 %) el patrón clínico fue severo: fiebre elevada y persistente, infiltrados pulmonares, hemorragia gastrointestinal. Estos últimos presentaron una infección primaria. Sólo una muerte puede ser atribuida a infección por CMV en nuestra serie.

Hemos encontrado una relación significativa entre el nivel de ac. anti-CMV alcanzado y la severidad del curso clínico desarrollado, así como una relación estrecha entre la aparición de rechazo agudo e infección por CMV, que fue todavía más significativa en pacientes con infección secundaria. Sin embargo, a partir de nuestros datos no podemos deducir si la infección por CMV podría inducir un daño renal persistente. Es posible que los pacientes con ac. anti-CMV positivos pretrasplante renal respondan con mayor grado de severidad inmunológica contra el injerto renal.

Palabras clave: Infección primaria, secundaria, CMV. Rechazo.

CYTOMEGALOVIRUS INFECTION IN RENAL TRANSPLANTATION

SUMMARY

To assess the incidence and clinical risk from CMV infection in long-term survivors after renal transplant (RT), clinical, antibody titers (complement fixation test) and renal function studies has been done every three months in 55 long-term patients. Antibody conversion and clinical evidence of CMV infection occurred in 41 (74 %); twenty-five patients (59 %) had a primary infection and sixteen patients (41 %) were considered to have a secondary infection (fourfold increase in antibody titers previously positive). The more frequent clinical signs were: asthenia, anorexia, fever, hepatitis, cough and some degree of dyspnea, lymphocytosis and leukopenia. According to the clinical pattern, the patients were classified in three groups: 24 had a moderate form, 14 had an asymptomatic or mild clinical form and in 3 patients (7 %) the clinical pattern was severe: high persistent fever, lung infiltrates, gastrointestinal bleeding. All these patients had a primary infection. Only one death may be attributed to CMV infection in our series. We could find a significant relation between the CMV antibody levels and the severity of clinical course and there was a higher association between acute rejection and CMV infection,

Recibido: 24 de junio de 1983.

En forma definitiva: 29 de septiembre de 1983.

Aceptado: 5 de noviembre de 1983.

Correspondencia: Dr. Emilio Olivas Garcia.

Alcalde Martínez de la Ossa, 1, 7.º F.

Albacete.

who was more significant in secondary infection (antibody positive recipients). However, we cannot preclude from our data that CMV infection can induce a persistent renal damage. It is possible that patients with previously positive antibodies may respond with more immunological severity to renal graft.

Key words: Primary, secondary infection. CMV. Acute rejection.

INTRODUCCION

Las enfermedades infecciosas constituyen la causa más importante de morbilidad y mortalidad en aquellos pacientes que han recibido un injerto renal, habiéndose considerado como agentes patógenos más frecuentes a bacterias oportunistas, hongos, virus y protozoos^{1,2}.

Las infecciones virales son particularmente frecuentes en pacientes trasplantados³, sobre todo las producidas por virus del grupo herpes [citomegalovirus (CMV), herpes simple, varicela zoster y virus Epstein-Barr] y con menor frecuencia por: papovavirus, virus de la hepatitis B y adenovirus.

Las infecciones causadas por CMV, que fueron descritas por HILL y cols.⁴ como asociadas a otras infecciones en estos pacientes, han cobrado especial interés desde 1977, tras los trabajos de RUBIN y cols.⁵, considerándolas en la actualidad como factor nosológico responsable de cuadros clínicos específicos en pacientes trasplantados⁶. Numerosos trabajos ulteriores demuestran que la mayoría de los pacientes trasplantados desarrollan una infección por CMV en el primer año de postrasplante, con una incidencia que varía entre 50-94 %^{3,7}.

La infección por CMV cursa generalmente de forma subclínica, evidenciándose mediante la detección del título de anticuerpos anti-CMV o bien mediante cultivos celulares. Otras veces, sin embargo, el cuadro clínico es aparente, simulando clínicamente a la mononucleosis infecciosa, presentando generalmente un curso autolimitado pero en ocasiones puede presentar complicaciones como neumonitis intersticial^{8,9}, hepatitis¹⁰, hemorragia gastrointestinal¹¹, síndrome de Guillain-Barré y meningoencefalitis^{12,13}, miocarditis¹⁴ y afectaciones hematológicas¹⁵.

Algunos autores sospecharon que la infección viral podía afectar la supervivencia del injerto renal, relacionando la aparición de rechazo agudo con la infección por CMV¹⁶; esta sospecha no es compartida por otros autores³, señalándose tan sólo una relación temporal entre los episodios de rechazo y la objetivación de la viremia¹⁷ sin especificar relaciones fisiopatológicas entre ambos procesos.

El objetivo de este trabajo es fundamentalmente mostrar nuestra experiencia en infección por CMV en pacientes con trasplante renal, así como estudiar los aspectos clínicos y evolutivos de dicha infección y la posible relación entre infección CMV-rechazo agudo.

PACIENTES Y METODOS

Se estudian 70 pacientes trasplantados en el Hospital Provincial entre los años 1977-1980; de ellos se seleccionan 55 pacientes que cumplían los siguientes criterios:

1. Conocer el título de ac. anti-CMV pretrasplante renal.
2. Mantener el injerto renal funcionando durante un período superior a 3 meses.
3. Presentar más de tres determinaciones seriadas de ac. anti-CMV en el postrasplante.

De ellos, 46 trasplantes eran de donante cadáver y 9 de donante vivo, y la terapéutica inmunosupresora fue idéntica en todos los pacientes:

Prednisona 2 mg/kg/día de dosis inicial, disminuyendo progresivamente la dosis hasta 1 mg/kg/día al mes y 0,2 mg/kg/día al año de postrasplante y azatioprina 4 mg/kg/día de dosis de comienzo, disminuyéndola a 2 mg/kg/día a la semana de realizada la intervención, variando esta dosis en función de la cifra de leucocitos en sangre periférica.

Se utilizaron criterios clínicos y bioquímicos para diagnosticar rechazo agudo, que fue considerado arbitrariamente como precoz o tardío según debutase antes o después de los 3 primeros meses del postrasplante, y fue siempre objeto de tratamiento con metil-prednisolona 1 g/día en 3 días consecutivos.

Se estimó que existía infección por CMV cuando el título de ac. anti-CMV, determinado en el Centro Nacional de Virología de Majadahonda mediante técnica de fijación del complemento³⁴, alcanzaba títulos superiores a la dilución 1:128 en los pacientes seronegativos pretrasplante (infección primaria) o cuando se incrementaba en cuatro veces respecto al título previo en los pacientes que previamente al trasplante eran seropositivos (infección secundaria).

Otras valoraciones analíticas monitorizadas ante la sospecha de infección fueron:

Estudio hematológico, plaquetas, creatinina sérica, transaminasas glutámico-oxalacética y glutámico-pirúvica, fosfatasa alcalina y bilirrubina sérica, cultivo de orina, hemocultivos y coprocultivos según casos individualizados, gasometría arterial y radiología de tórax.

Los análisis estadísticos fueron evaluados mediante el test de conformidad de χ^2 (chi cuadrado).

RESULTADOS

A. Incidencia

De los pacientes que cumplían los criterios señalados, el 74 % (41 pacientes) desarrollaron enfermedad por CMV, presentando 25 pacientes únicamente un episodio de infección, mientras que en los 16 pacientes restantes se objetivaron dos o más brotes.

La aparición de la infección fue precoz en la mayoría de los casos, evidenciándose en el 40 % de los pacientes en los 2 primeros meses del postrasplante inmediato,

frecuencia que fue significativamente inferior en meses posteriores (Fig. 1).

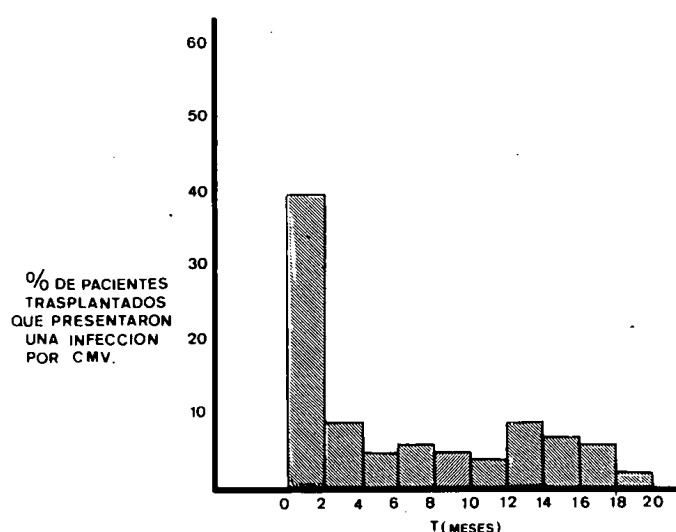


Fig. 1.—Aparición de infección por CMV después de trasplante renal.

No encontramos diferencias significativas en la incidencia de infección con respecto a: sexo, donante vivo o cadáver, grupo ABO, número de compatibilidades HLA, número de transfusiones previas a la realización del trasplante renal.

Diecinueve pacientes (34,5 %) presentaban ac. anti-CMV previos al trasplante, el resto, 36 pacientes (65,5 %), eran seronegativos pretrasplante. Entre los seropositivos pretrasplante, la incidencia de infección (secundaria) fue del 88 %, mientras que en los seronegativos se evidenció infección (primaria) en el 66 %, lo que implica que en nuestra serie las infecciones secundarias fueron significativamente más frecuentes que las infecciones primarias ($p < 0,01$) (tabla I).

B. Datos clínicos

Dada la diversidad de las formas clínicas de presentación, intensidad del cuadro clínico y de evolución, hicimos tres grupos sintomáticos que permitieran una ordenación de la enfermedad por CMV en pacientes trasplantados.

TABLA I

MAYOR INCIDENCIA DE INFECCIONES SECUNDARIAS (SEROPOSITIVOS PRETRASPLANTE) CON RELACION A INFECCIONES PRIMARIAS (SERONEGATIVOS PRETRASPLANTE)

Seropositivos	Seronegativos		
	n:19	n:36	
Infeción	No infección	Infeción	No infección
17 p 88 %	2 p 12 %	24 p 66 %	12 p 34 %
$p < 0,01$			

Grupo I: Lo formaron 14 pacientes asintomáticos (33 %). El diagnóstico se basó en estudios analíticos, evidenciándose un incremento (o seroconversión) del título de ac. anti-CMV y en la mitad de ellos (7 pacientes) se acompañó de elevación de transaminasas y linfocitosis. Todos ellos evolucionaron favorablemente en el curso de una semana.

Grupo II: Veinticuatro pacientes (60 %) mostraron una forma de presentación multisistémica, con diferentes grados de intensidad, predominando:

1. **Hepatitis:** Que cursó con astenia, anorexia, ocasionalmente dolor en hipocondrio derecho y muy raramente ictericia franca. No se asoció con hepatomegalia palpable o fue muy discreta en casos aislados. Analíticamente se objetivó incremento frecuente de GOT, GPT y con menor intensidad de fosfatasa alcalina. El curso clínico fue leve, no evolucionando ningún caso hacia la cronicidad, remitiendo el complejo sintomático y las alteraciones analíticas paralelamente al descenso del título de ac. anti-CMV, sin que fuera necesario hacer variaciones en la terapéutica inmunosupresora programada.

2. **Cuadro viral inespecífico:** Muy frecuente en nuestra serie, cursando con fiebre de mediana intensidad y de evolución inferior a una semana, malestar faríngeo, rino-rrea, artralgias y mialgias, simulando un cuadro de mononucleosis infecciosa. Los cultivos realizados fueron negativos y no se registraron cambios serológicos respecto al virus Epstein-Barr.

3. **Afectación respiratoria:** Presentando tos con escasa expectoración, disnea de esfuerzo y signos de broncopneumonia en la auscultación pulmonar. Se evidenció fiebre ocasionalmente con cultivos de esputo estériles, y no se registraron anomalías en los estudios radiológicos seriados.

4. **Gastroenterocolitis:** Poco frecuente, cursando con dolor abdominal generalizado, anorexia, vómitos inmediatos, diarrea frecuente y afectación del estado general. Los coprocultivos realizados no mostraron ningún germen responsable.

Todos estos cuadros, generalmente autolimitados, cedieron de forma paralela a la tasa de ac. anti-CMV, no precisando en ningún caso ingreso hospitalario ni modificación del esquema inmunosupresor.

Grupo III: Los 3 pacientes restantes (7 %) manifestaron una forma de presentación brusca y el curso clínico fue más grave, presentando fiebre elevada y duradera (más de 10 días), cursando en 2 pacientes con hemorragia digestiva por gastritis hipertrófica erosiva y en el otro paciente se evidenció un cuadro respiratorio agresivo con tos intensa y escasamente productiva, disnea importante, hipoxemia e infiltrados pulmonares, confluentes, apicales y bilaterales en la radiografía de tórax. Los cultivos realizados fueron estériles. En los 3 enfermos se evidenció un incremento notable de transaminasas y fosfatasa alcalina.

Estos pacientes requirieron ingreso hospitalario, siendo necesario la suspensión de la azatioprina del esque-

ma terapéutico inmunosupresor hasta que se controló el cuadro clínico (ausencia de fiebre, normalización de enzimas hepáticas, disminución del título de ac. anti-CMV). Sólo un paciente fue mantenido sin azatioprina debido a la persistencia de parámetros de actividad de la infección, apareciendo a los 12 meses del inicio de la enfermedad una disminución aguda de la función renal, posiblemente debida a un rechazo agudo tardío por ausencia de azatioprina del esquema terapéutico.

El 41 % de los pacientes presentaron más de un episodio de infección por CMV, correspondiendo en su totalidad a aquellos diagnosticados de formas clínicas moderadas o graves. Estos brotes de infección cursaron con sintomatología variable, evidenciándose un curso paralelo de ac. anti-CMV, enzimas hepáticas, fosfatasa alcalina y colemia. Mostramos un ejemplo en la figura 2.

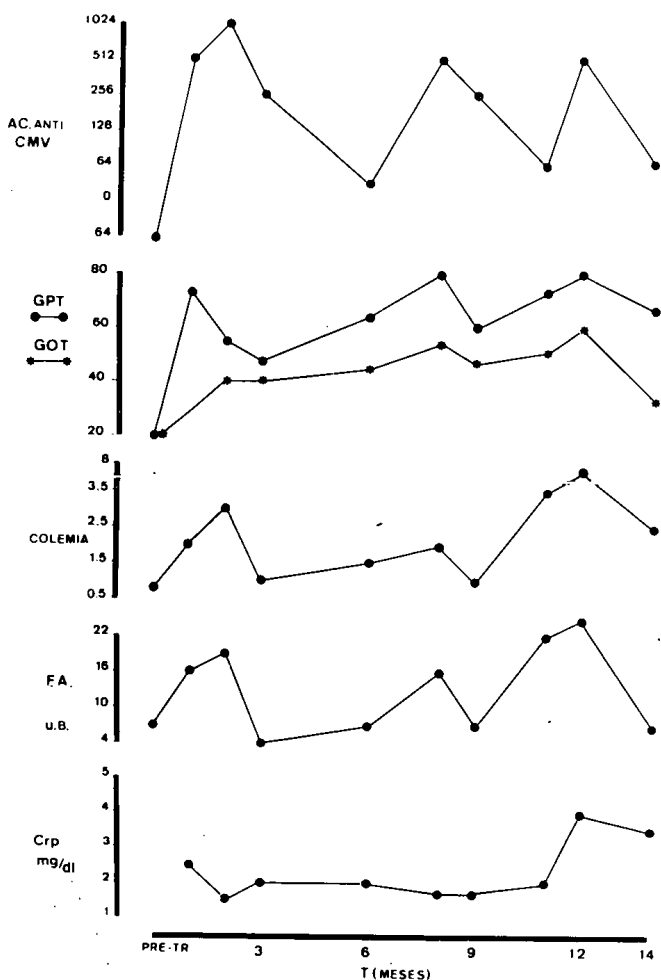


Fig. 2.—Evolución de transaminasas (GOT y GPT), colemia, fosfatasa alcalina (FA) y creatinina plasmática (Crp) en relación a tres brotes de infección por CMV en un paciente con trasplante renal.

Encontramos una estrecha correlación entre el título de ac. anti-CMV alcanzado y la forma clínica desarrollada; así, los pacientes incluidos en el grupo I presentaron títulos no inferiores a 1:128, los del grupo II alcanzaron títulos 1:512 y los 3 pacientes con formas clínicas agresivas llegaron a títulos superiores a 1:1.024 (Fig. 3).

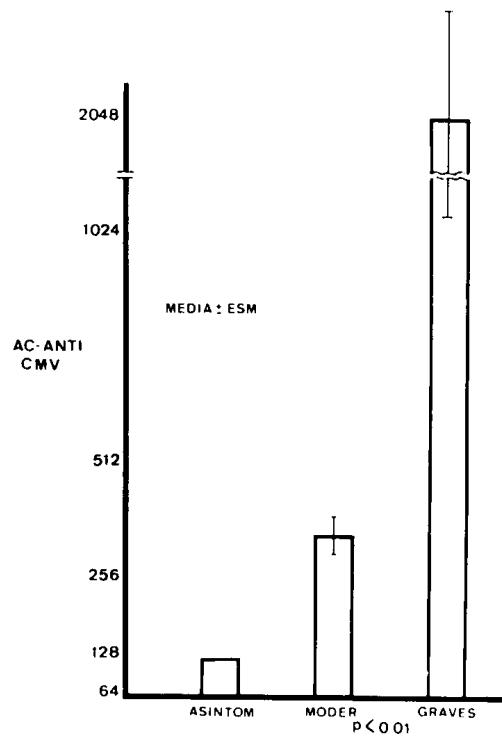


Fig. 3.—Relación de la tasa de anticuerpos anti-CMV (ac. anti-CMV) con las formas clínicas desarrolladas.

Los pacientes incluidos en el grupo III presentaban infección primaria (seronegativos pretrasplante); no obstante, los pacientes seropositivos pretrasplante que desarrollaron una infección primaria mostraron más frecuentemente formas clínicas asintomáticas que los pacientes que padecieron infección secundaria (55 % vs 6 %).

C. Asociación de infección por CMV y rechazo agudo

Los pacientes que presentaron infección por CMV asociaron la presencia de rechazo agudo en el 93 % de los casos, mientras que en aquellos otros pacientes que no sufrieron dicha infección la incidencia de rechazo agudo fue de 71 %, lo que implica una relación significativa ($p < 0,01$) entre estas dos eventualidades (tabla II). Ya que todos los episodios de rechazo agudo fueron tratados con dosis elevadas de esteroides, esta relación podría estar mediada por este tratamiento, si bien no hay que descartar la posibilidad de que la aparición de rechazo en pacientes trasplantados podría ser un factor desencadenante o activador de la infección por CMV. De los pacientes que no presentaron ningún episodio de rechazo agudo precoz, sólo el 20 % evidenciaron infección por CMV; sin embargo, en aquellos que presentaron algún episodio de rechazo agudo la incidencia de infección fue de 68 %, hecho que reafirma la existencia de una relación significativa ($p < 0,01$) entre rechazo agudo e infección por CMV (Fig. 4).

Los pacientes que presentaron infección secundaria asociaron rechazo agudo en el 94,7 % de los casos; esta

TABLA II

MAYOR INCIDENCIA DE RECHAZO AGUDO EN LOS PACIENTES CON INFECCION POR CMV CON RESPECTO A LOS PACIENTES CON TRASPLANTE RENAL QUE NO SUFRIERON INFECCION POR CMV

infección por CMV n:41		no infección por CMV n:14	
rechazo agudo	no rechazo agudo	rechazo agudo	no rechazo agudo
38 p 93 %	3 p 7 %	10 p 71 %	4 p 29 %
p < 0,01			

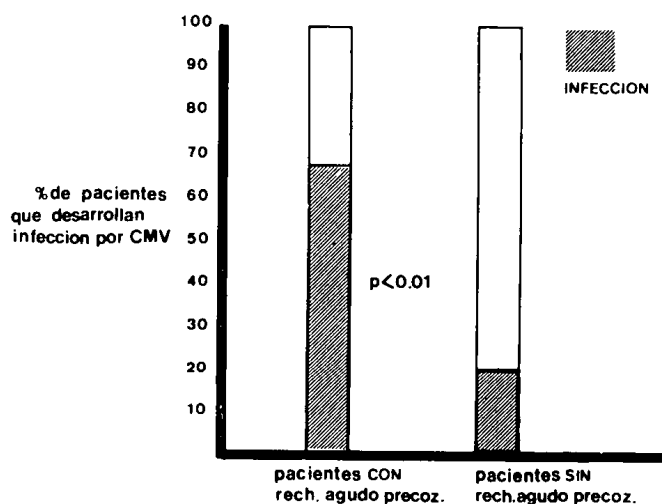


Fig. 4.—Frecuencia de infección por CMV en relación con la presencia o no de rechazo agudo precoz.

asociación fue de 70,8 % en aquellos que presentaron infección primaria, lo que indica que existe aún una mayor relación entre infección secundaria y rechazo agudo ($p < 0,01$) (tabla III).

TABLA III

INCIDENCIA DE RECHAZO AGUDO EN PACIENTES CON INFECCION PRIMARIA Y SECUNDARIA POR CMV

Infección secundaria sero + pre TR n:17		Infección primaria sero - pre TR n:24	
r. agudo	no r. agudo	r. agudo	no r. agudo
16 p 94,7 %	1 p 5,3 %	17 p 70,8 %	7 p 29,2 %
p < 0,01			

DISCUSION

La infección por CMV ha sido registrada como un hecho frecuente en pacientes inmunodeprimidos portadores de un injerto renal; en el presente estudio se encontró una tasa de infección de 74 % de los pacientes estudiados, dato similar al encontrado en otros autores^{3,4,7,18,19}, que suponen que esta infección ad-

quiere una relevancia importante como causa de morbilidad en estos pacientes.

Se ha descrito, asimismo, que los primeros 4 meses del postrasplante suponen el período de mayor riesgo para sufrir esta infección^{5,6,20,21}; en nuestra serie, el 40 % de los enfermos presentaron un episodio de infección en los dos primeros meses postrasplante; este hallazgo epidemiológico podría depender de la terapéutica empleada ya que en estadios precoces del postrasplante estos pacientes reciben una terapéutica inmunosupresora más elevada.

Los criterios diagnósticos de la enfermedad por CMV se basaron en datos clínicos y analíticos, fundamentalmente la elevación de la tasa de ac. anti-CMV, cuyo valor diagnóstico, aunque puesto en duda por algunos autores^{22,23}, constituye actualmente un parámetro fiable, ya que se corresponde con la actividad de la infección²⁴. Así, LÓPEZ y cols.¹⁶ encontraron que la seroconversión de ac. anti-CMV se correspondía con cultivos de virus en el 87 % de los casos, ocurriendo el aislamiento del virus 4 días previos a la seroconversión, por lo que, según estos autores, este último parámetro parece ser un buen indicador del inicio de la enfermedad. En el presente estudio se demuestra asimismo una correlación entre la tasa de ac. anti-CMV detectado y la gravedad de la forma clínica desarrollada.

La frecuencia de infección por CMV es significativamente mayor en los pacientes seropositivos pretrasplante que desarrollan una infección secundaria, en comparación con los seronegativos que presentan una infección primaria o «de novo»³. El origen del CMV en receptores de un injerto renal y la relativa importancia de la diferencia entre infección primaria y secundaria con respecto al cuadro clínico desarrollado está actualmente en controversia. Algunos autores han implicado al injerto renal como portador fundamental del virus, sugiriéndose que la mayor gravedad que presentan los pacientes con infección primaria se debe fundamentalmente a las consecuencias de esta seroconversión²⁵. Así, tal y como ha sido descrito recientemente, el CMV ha sido aislado en injertos renales, existiendo una relación entre la gravedad del curso clínico y la transmisión del virus mediante el injerto²⁶. En otros estudios, sin embargo, se sugiere que los pacientes con infección secundaria presentan un cuadro clínico más severo, probablemente por reactivación de virus latentes^{27,28}.

En nuestra serie, la incidencia de infección secundaria fue significativamente superior a la de infección primaria; no obstante, los 3 pacientes con formas clínicas más severas pertenecían al grupo de seronegativos pretrasplante, por lo que, a la vista de estos datos; podríamos sugerir que ambos (o quizá otros) mecanismos patogénicos podrían verse involucrados. En nuestro medio, dada la imposibilidad de constatar los injertos renales por su multicéntrica procedencia, carecemos de este dato epidemiológico que consideramos de gran valor.

La enfermedad por CMV se presentó en los pacientes

estudiados generalmente de forma subclínica o bien como una infección vírica inespecífica, simulando en la mayoría de ellos un cuadro de mononucleosis infecciosa. La afectación multisistémica encontrada en algunos pacientes fue precedida generalmente de fiebre, que fue el síntoma más frecuente, habitualmente vespertina, de intensidad moderada y de curso inferior a 10 días. Recientemente se ha valorado la fiebre que aparece en el paciente trasplantado en los primeros 4 meses y que tras descartar infecciones bacterianas, fúngicas o causa inmunológica, como un síntoma sospechoso de infección por CMV⁶.

El cuadro hepático asociado a infección por CMV en los pacientes estudiados fue generalmente de intensidad moderada, caracterizándose por escasa sintomatología y abundantes trastornos enzimáticos, evolucionando espontáneamente hacia la normalidad sin necesidad de implantar variaciones en la terapéutica inmunosupresora programada.

El papel que puede jugar la azatioprina y los esteroides en la provocación de la enfermedad por CMV en pacientes con trasplante renal está actualmente en controversia, señalándose que pueden tener una relación patológica en pacientes seropositivos que desarrollan una infección secundaria³, en los que la activación de virus latentes o bien la variación de la situación inmunológica del receptor pueden desencadenar un brote de infección. El efecto de los corticoides en este sentido es más oscuro, ya que frente a opiniones que afirman que pueden inactivar el proceso de producción de ac. anti-CMV²⁹, otros afirman que existe un incremento de infecciones por CMV en pacientes que reciben esteroides y en animales de experimentación³⁰.

En los pacientes con formas graves de la enfermedad, la fiebre fue también el síntoma de comienzo más importante, siendo generalmente elevada, de curso prolongado. Se acompañó de hemorragia digestiva en 2 pacientes en los que se objetivó una mucosa gástrica hipertrófica y con múltiples ulceraciones. Cuadros semejantes han sido descritos en la literatura^{8,11,31}, si bien en todos ellos se señala la infrecuencia de esta complicación.

La afectación respiratoria ha sido descrita como frecuente en la infección por CMV en pacientes trasplantados^{5,6,32}, si bien en los pacientes estudiados por nosotros, y con la excepción de un caso, cursó de forma moderada leve, sin evidencia radiológica importante.

Encontramos una relación significativa entre rechazo agudo e infección por CMV, aspecto clínico considerado ya en estudios previos^{4,16}, siendo todavía más significativa esta relación en los pacientes que desarrollan una infección secundaria, lo que podría sugerir que aquellos pacientes que presentan títulos significativos de ac. anti-CMV previamente al trasplante podrían responder inmunológicamente con mayor intensidad contra el injerto renal. Se desconoce, sin embargo, si el virus «per se» podría ser un factor desencadenante de rechazo agudo,

bien mediante la inducción de anticuerpos en el receptor para que reaccionen contra los antígenos del donante¹⁶ o bien de forma similar al rechazo inducido por endotoxinas bacterianas, de tal modo que complejos virus-ac. desencadenarían los mecanismos patogénicos del rechazo³³.

BIBLIOGRAFIA

- EICKHOFF, T. C.; OLIN, D. B.; ANDERSON, R. J., y SCHAFER, L. A.: «Current problems and approaches to diagnosis of infection in renal transplant recipients». *Transplant. Proc.*, 4: 694-699, 1972.
- MURPHY, J. F.; Mc DONALD, F. D.; DAWSON, M.; REITE, A.; TURCOTTE, J., y FEKETY, F. R. Jr.: «Factors affecting the frequency of infection in renal transplant recipients». *Arch. Intern. Med.*, 136: 670-677, 1976.
- HO, M.: «Virus infections after transplantation in man». *Arch. Virol.*, 55: 1-24, 1977.
- HILL, R. B. Jr; ROWLANDS, D. T., y RIFKIND, D.: «Infectious pulmonary disease in patients receiving immunosuppressive therapy for organ transplantation». *N. Engl. J. Med.*, 271: 1021-1027, 1964.
- RUBIN, R. H.; COSIMI, A. B.; TOLKOFF-RUBIN, N. E.; RUSSELL, P. S., y HIRSCH, M. S.: «Infectious disease syndromes attributable to cytomegalovirus and their significance among renal transplant recipients». *Transplantation*, 24: 458-464, 1977.
- PETTERSON, P. K.; BALFOUR, H. H. Jr; MARKER, S. C.; FRYD, D. S.; HOWARD, R. J., y SIMMONS, R. L.: «Cytomegalovirus disease in renal allograft recipients: A prospective study of the clinical features, risk factors and impact on renal transplantation». *Medicine*, 59: 283-300, 1980.
- HO, M.; SUWANSIRIKUL, S.; DOWLING, J. N.; YOUNGBLOOD, L. A., y ARMSTRONG, J. A.: «The transplanted kidney as a source of cytomegalovirus infection». *N. Engl. J. Med.*, 293: 1109-1112, 1975.
- KLEMOLA, E.; STENSTROM, R., y VONESSEN, R.: «Pneumonia as a clinical manifestation of cytomegalovirus infection in previously healthy adults». *Scand. J. Infect. Dis.*, 4: 7-12, 1972.
- ABDALLAH, P. S.; MARK, J. B. D., y MERIGAN, T. C.: «Diagnosis of cytomegalovirus pneumonia in compromised hosts». *Am. J. Med.*, 61: 326-332, 1976.
- CARTER, A. R.: «Cytomegalovirus disease presenting as hepatitis». *Br. Med. J.*, 3: 786, 1968.
- DIETHELM, A. G.; GORE, I.; CHI'EN, L. T.; STERLING, W. A., y MORGAN, J. M.: «Gastrointestinal hemorrhage secondary to cytomegalovirus after renal transplantation». *Am. J. Surg.*, 131: 371-374, 1976.
- KLEMOLA, E.; KAARIANEN, L., y VON ESSEN, R.: «Further studies on cytomegalovirus mononucleosis in previously healthy individuals». *Acta. Med. Scand.*, 182: 311-322, 1967.
- PHILLIPS, C. A.; FANNING, W. L.; GUMP, D. W., y PHILLIPS, C. F.: «Cytomegalovirus encephalitis in immunologically normal adult-successful treatment with vidarabine». *JAMA*, 238: 2299-2300, 1977.
- TIULA, E., y LEINIKKI, P.: «Fatal cytomegalovirus infection in a previously healthy boy with myocarditis and consumption coagulopathy as presenting signs». *Scand. J. Infect. Dis.*, 4: 57-60, 1972.
- CHANARIN, D., y WALFORD, D. M.: «Thrombocytopenic purpura in cytomegalovirus mononucleosis». *Lancet*, 1: 238-239, 1973.
- LOPEZ, C.; SIMMONS, R. L.; MANIER, S. M.; NAJARIAN, J. S.; GOOD, R. A., y GENTRY, S.: «Association of renal allograft rejection with virus infection». *Am. J. Med.*, 56: 280-289, 1974.
- BRIGGS, J. D.; TIMBURY, M. C.; PATTON, A. M., y BELL, P. R.: «Viral infection and renal transplant rejection». *Br. Med. J.*, 4: 520-522, 1972.
- SIMMONS, R. L.; LOPEZ, C.; BALFOUR, H.; KALIS, J.; RATAZZI, L. C., y NAJARIAN, J. S.: «Cytomegalovirus: Clinical virological correlations in renal transplant recipients». *Ann. Surg.*, 180: 623-634, 1974.
- FIORILLO, M.; SIRIANNI, M. C.; SPAZIANI, A.; AIUTI, F., y PANA, A.: «Immune responses in cytomegalovirus infection». *Lancet*, 1: 780-781, 1978.
- HOWARD, R. J.; KALIS, J. M.; BALFOUR, H. H.; MARKER, S. M.; SIMMONS, R. L., y NAJARIAN, J. S.: «Viral infections in kidney donors and recipients: A prospective study». *Transplant. Proc.*, 9: 113-125, 1974.
- SPENCER, E. S.: «Clinical aspects of cytomegalovirus infection in kidney graft recipients». *Scand. J. Infect. Dis.*, 6: 315-323, 1974.
- STAGNO, S.; REYNOLDS, D., y TSANTOS, A.: «Cervical cytomegalovirus excretion in pregnant and non-pregnant women». *J. Infect. Dis.*, 131: 522-527, 1975.
- CHEESEMAN, S. H.; RUBIN, R. H., y STEWART, J. A.: «Controlled clinical trial of prophylactic human-leukocyte interferon in renal transplantation: Effects on cytomegalovirus and herpes simplex virus infections». *N. Eng. J. Med.*, 300: 1345-1349, 1979.

24. SUWANSIRIKUL, S.; RAO, N.; DOWLING, J. N., y HO, M.: «Primary and secondary cytomegalovirus infection». *Arch. Intern. Med.*, 137: 1026-1029, 1977.
25. MAY, A. G.; BETTS, R. F.; FREEMAN, R. B., y ANDRUS, C. H.: «An analysis of cytomegalovirus infection and HLA antigen matching on the outcome of renal transplantation». *Ann. Surg.*, 187: 110-117, 1978.
26. ORSI, E. V.; HOWARD, J. L.; BATURAY, N.; ENDE, N.; RIBOT, S., y ESCLAMI, H.: «High incidence of virus isolation from donors and recipients tissues associated with renal transplantation». *Nature*, 272: 372-373, 1978.
27. LINNEMAN, C. C. Jr; DUNN, C. R.; FIRST, M. T.; ALVIRA, M., y CCHIFF, G. M.: «Late onset of fatal cytomegalovirus infection after renal transplantation: Primary or reactivation infection?». *Arch. Intern. Med.*, 138: 1947-1949, 1978.
28. NARAQUI, S.; JACKSON, G. G.; JONASSON, O., y YAMASHIROXA, H. M.: «Prospective study of prevalence, incidence and source of herpes virus infections in patients with renal allografts». *J. Infect. Dis.*, 136: 531-534, 1977.
29. DOWLING, J. N.; SASLOW, A. R.; ARMSTRONG, J. A., y HO, M.: «Cytomegalovirus infection in patients receiving immunosuppressive therapy for rheumatologic disorders». *J. Inf. Dis.*, 133: 399-408, 1976.
30. EVANS, A. S.: «The risk factors of cytomegalovirus infected trasmitted by blood transfusion». *Yale J. Biol. Med.*, 49: 3-91, 1976.
31. MILLARD, P. R.; HERBERTSON, B. M.; NAGINGTON, J., y EVANS, D. B.: «The morphological consequences and the significance of cytomegalovirus infection in renal transplant patients». *Q. J. Med.*, 42: 585-596, 1973.
32. CRALGHEAD, J. E.: «Pulmonary cytomegalovirus infection in the adult». *Am. J. Pathol.*, 63: 487-504, 1971.
33. AL-ASHARI, S.; ZWEIMANN, B.; LAWRENCE, H. S., y THOMAS, L. J.: «The effect of endotoxin on skin homografts in rabbits». *J. Immunol.*, 93: 742-748, 1964.
34. SEVER, J. L.: «Application of a microtechnique to viral serological investigations». *J. Immunol.*, 88: 320-329, 1962.