

Incidencia y manifestaciones clínicas de la infección por citomegalovirus en un grupo de 60 trasplantados renales

F. CARAVACA MAGARIÑOS, J. J. PLAZA PEREZ, P. GOMEZ SANCHEZ * y L. HERNANDO AVENDAÑO.

Servicios de Nefrología y Bacteriología *. Fundación Jiménez Díaz. Madrid.

RESUMEN

Se estudió prospectivamente la incidencia y manifestaciones clínicas de la infección por citomegalovirus (CMV) en un grupo de 60 trasplantados renales (26 donantes vivos y 34 de cadáver) con un régimen inmunosupresor consistente en azatioprina y prednisona. Se utilizó como método diagnóstico la titulación de anticuerpos (Ac) frente a este virus, mediante la fijación de reacción del complemento.

Treinta y tres pacientes (55 %) mostraron elevaciones de Ac indicadoras de infección reciente, con un pico de frecuencia sobre el tercer mes. Existió un mayor porcentaje relativo de primoinfecciones que de posibles reactivaciones, observándose una mayor frecuencia de infecciones en aquellos receptores que recibieron injertos procedentes de donantes con edades superiores a los 40 años.

Tan sólo un paciente falleció por causa directamente atribuible a esta infección, y 15 tuvieron una o más de las siguientes manifestaciones clínicas: fiebre, leucopenia, hepatitis, artralgias, infección por otros oportunistas y rechazo agudo del injerto.

Aunque se observó una mayor incidencia de rechazo agudo del injerto en receptores que, compartiendo dos antígenos del sistema HLA con el donante (al menos dos incompatibilidades) se infectaron por CMV, el número de injertos normofuncionantes a los 6 meses y tras tratamiento antirrechazo fue similar al de los receptores no infectados. La infección no influyó en la evolución de aquellos injertos en los que donante y receptor compartían una máxima identidad.

Palabras clave: Citomegalovirus. Trasplante renal.

CYTOMEGALOVIRUS INFECTION INCIDENCE AND CLINICAL MANIFESTATION IN A GROUP OF SIXTY RENAL TRANSPLANTS

SUMMARY

A prospective study of epidemiological factors and clinical manifestations of cytomegalovirus (CMV) infection was performed on a group of sixty renal transplants (26 related donors and 34 cadaveric donors). Azathioprine and Prednisone were the only immunosuppressive drugs employed. CMV virus was considered to be present when a fourfold greater rise in complement fixing antibody titres was observed, determined by Kolmer's microtitre technique.

Thirty-three patients (55 %) met the criteria for CMV infection. The peak time of detection was 3 months after transplant. There were more primary infections than endogenous reactivations. Donor transplant ages and CMV infections in receptors were correlated. Statistically significant differences were observed between infection frequency in 15 transplants with donor ages over 40 years and 45 transplant with donor ages below that age (73.3 % vs 48.8 %, $p < 0.01$).

Recibido: 30-I-1984.
En forma definitiva: 22-III-1984.
Aceptado: 3-V-1984.

Correspondencia: Dr. Francisco Caravaca Magariños.
Servicio de Nefrología.
Residencia Sanitaria Virgen del Perpetuo Socorro.
Badajoz.

Only one patient who showed a CMV pneumonia died. Fourteen more showed the following clinical manifestations associated with serological evidence of CMV infection: fever (7), leucopenia (4), hepatitis (4), arthralgia (2), another oportunist infections (1) and acute allograft rejection in the first six months after transplant (9).

Allograft rejection associated with CMV infection only occurred in recipients whose compatibility with donors was limited to two antigens of the HLA system (at least two incompatibilities). No statistical differences were found in allograft rejections between recipients with or without CMV infection. The number of surviving allografts at sixth months after the transplant were similar in both. CMV virus did not affect the good functioning of ten allografts which had maximal identity between donor and receptor (four HLA antigens, mixed lymphocyte culture negative).

Key words: Cytomegalovirus. Kidney transplant.

INTRODUCCION

El citomegalovirus (CMV) es el oportunista que con mayor frecuencia infecta al grupo de trasplantados renales. La incidencia, según los autores, varía entre un 52 y un 100 %¹⁻¹¹. No obstante, las consecuencias clínicas se reducen en una importante proporción, oscilando la mortalidad global atribuible directamente a esta infección entre un 0 y un 12 %^{12, 13}.

Es difícil determinar las fuentes de contagio debido a las características de ubicuidad y latencia en organismos vivos¹¹, así como el papel que juega esta infección en procesos tales como el rechazo agudo del injerto, en los que con frecuencia se ve asociado.

En el siguiente estudio se pretende aportar la experiencia propia sobre la incidencia y consecuencias de la infección por CMV en un grupo de trasplantes, fijándonos especialmente en los datos epidemiológicos, clínicos y su relación con el rechazo agudo.

MATERIAL Y METODOS

Durante el período comprendido entre enero de 1979 y abril de 1982 se trasplantaron 60 pacientes. De ellos, 16 eran mujeres y 44 varones, con edades comprendidas entre 15 y 52 años (edad media: 32,5 años). Veintiséis de los riñones procedían de donantes vivos emparentados y 34 eran de cadáver.

Todos los receptores padecían una insuficiencia renal terminal, estando incluidos en programa de hemodiálisis, con tiempos de permanencia de 15 días a 84 meses (tiempo medio de permanencia: 26,46 meses): Cincuenta y siete recibían por primera vez un trasplante renal, mientras que en uno de ellos era el segundo injerto, y en los dos restantes, el tercero.

La inmunosupresión se realizó con prednisona y azatioprina, que en casos de manifiesta intolerancia a esta última se sustituyó por ciclofosfamida. Las dosis iniciales de prednisona fueron de 1,5 a 2 mg/kg/24 horas, según el injerto proviniera de un donante vivo o cadáver, respectivamente, reduciéndose ésta de forma progresiva hasta alcanzar una dosis de mantenimiento de 0,20 mg/kg/48 horas en el sexto mes. La azatioprina se administró a dosis de 2-3 mg/kg/24 horas, ajustándose según función renal y recuento leucocitario. A las mismas dosis se administró la ciclofosfamida. En ningún caso se utilizó la globulina antitímocito.

El diagnóstico de rechazo agudo se realizó únicamente en base a criterios clínicos y bioquímicos, y se trató mediante una

pauta de tres choques consecutivos de 6-metil-prednisolona a la dosis de 17 mg/kg/24 horas.

La monitorización virológica se realizó mediante la determinación de anticuerpos (Ac) frente al CMV «fijadores del complemento», según el micrométodo de Kolmer. La pauta de seguimiento de estos Ac se estableció de la siguiente manera: la primera muestra se extrajo el día previo al trasplante y las siguientes a los 15, 30, 45 y 60 días durante los dos primeros meses. Hasta completar el sexto mes se sacaron muestras mensuales, y a partir de entonces y hasta cumplirse el año, bimensuales. Se realizaron determinaciones extras cuando se sospechó infección clínica por CMV, para lo cual el paciente debía presentar uno o más de los siguientes criterios:

1. Fiebre superior a 38,5° C, con más de 5 días de evolución, sin foco infeccioso evidente, y con estudios bacteriológicos negativos.
2. Alteraciones de la bioquímica hepática, una vez descartada la hepatitis B.
3. Leucopenia y/o trombopenia, que no se recuperaron tras la reducción o suspensión de la azatioprina.
4. Alteraciones radiológicas del tórax, sugestivas de consolidación parenquimatosa o infiltrado intersticial, una vez descartado el edema pulmonar de causa hemodinámica.
5. Rechazo agudo del injerto.

Se consideró como paciente seronegativo para el CMV aquél cuyo título era inferior a 1/8. Se definió la seroconversión cuando, siendo el paciente seronegativo, alcanzaba un título igual o superior a 1/8, o siendo seropositivo cuadruplicaba su título en dos muestras consecutivas. El período de seguimiento de los enfermos fue como mínimo de un año que corresponde al último incluido en el grupo.

También se determinó en todos los pacientes el AgHBs, y en caso de consolidación pulmonar, además de los títulos frente al CMV, se investigaron los Ac para el herpes simple tipo 1, varicela-herpes zoster, Epstein-Barr, influenza A, parainfluenza 1, 2, 3, Mycoplasma pneumoniae, virus respiratorio sincitial, adenovirus, Coxsackie y Psitacosis, así como estudios encaminados a descartar una tuberculosis activa.

El análisis estadístico de los resultados se hizo mediante la aplicación de la distribución t de Student y el chi-cuadrado, con corrección de Yates.

RESULTADOS

Epidemiológicos

Según los títulos de Ac previos al trasplante, 17 pacientes eran seronegativos (28,33 %) y 43 seropositivos (71,66 %). La cifra global de seroconversión, entre los 60 pacientes estudiados, fue de 33 (55 %). De los 17 pa-

cientes seronegativos, seroconvirtieron 11, es decir un 64,70 % de primoinfecciones, mientras que entre los 43 seropositivos lo hicieron 22 (48,83 %).

La figura 1 muestra la distribución temporal del total de las seroconversiones tras el trasplante, siendo apreciable la alta incidencia durante los tres primeros meses (69,69 %). El 100 % de las seroconversiones ocurrieron en los cinco primeros meses, observándose una mayor dispersión temporal de las infecciones en aquellos pacientes que ya poseían Ac para el CMV (Fig. 2).

La frecuencia de infección fue similar entre los que recibieron el injerto de un donante cadáver (52,94 %) y aquellos cuyo riñón procedía de donante vivo (57,59 %). La edad media de los sesenta donantes fue de 33 años. La frecuencia de seroconversión en los 15 trasplantes realizados con donantes, tanto vivos como cadáveres,

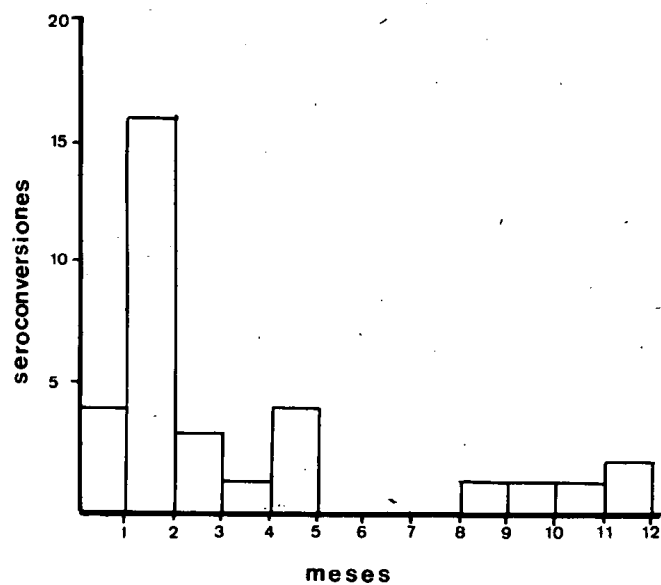


Fig. 1.—Distribución temporal del número total de seroconversiones frente al CMV.

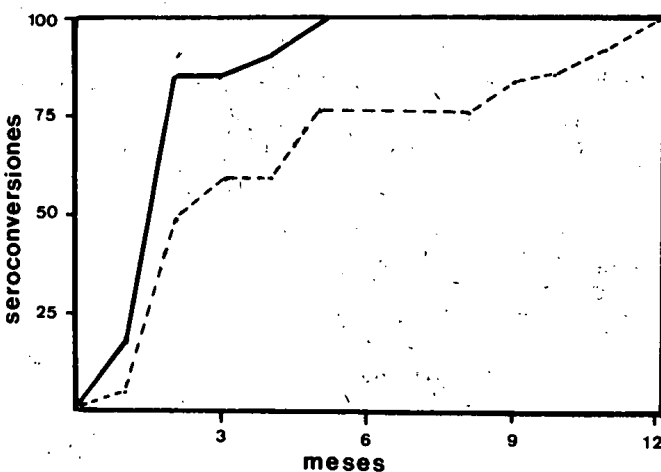


Fig. 2.—Distribución temporal de los porcentajes acumulativos de primoinfecciones y posibles reactivaciones.

que superaban la edad de 40 años, fue del 73,33 %. Sin embargo, en los 45 trasplantados restantes de donantes con edades inferiores a los 40 años, la frecuencia de infección fue del 48,88 % ($p < 0,01$).

Al estudiar al grupo de 17 pacientes seronegativos y poner en relación la infección, o ausencia de ésta, con la edad del donante, se observó una correlación estadísticamente no significativa entre una mayor edad y la primoinfección (38,34 vs 25 años).

En un grupo de 14 donantes vivos, cuatro varones y diez mujeres, con una edad media de 41,41 años, se observó una frecuencia de seropositividades del 92,85 %.

Clínicos

La mortalidad global directamente atribuible a la infección por CMV fue del 1,6 % (1/60). De los 33 pacientes diagnosticados, 15 tuvieron uno o más signos o síntomas de infección activa, es decir, el 25 % del grupo total estudiado. Hay que señalar que se consideró como síntoma el rechazo agudo del injerto, cuando éste coincidía o seguía inmediatamente a una seroconversión.

TABLA I

MANIFESTACIONES CLINICAS EN 15 PACIENTES CON INFECCION SINTOMATICA POR CMV

Fiebre	7/60	(11,6 %)
Hepatitis	4/60	(6,6 %)
Leucopenia	4/60	(6,6 %)
Artralgias	2/60	(3,3 %)
Neumonía	1/60	(1,6 %)
Infección otros oportunistas	1/60	(1,6 %)
Rechazo agudo	9/60	(15,0 %)

Los signos y síntomas encontrados se reseñan en la tabla I, y las características de los 15 pacientes sintomáticos están recogidos en la tabla II.

La fiebre fue uno de los síntomas más frecuentes. Se acompañó de malestar general y mialgias, y en alguna ocasión de síntomas catarrales del tracto respiratorio superior.

En 4 pacientes se sospechó hepatitis por CMV. Todos presentaron alteraciones de la bioquímica hepática con elevaciones de la GOT superiores a 300 mU/ml. En 2 de los casos existió colestasis (bilirrubinas totales superiores a 11 mg/dl.). En estos 2 pacientes se realizaron biopsias hepáticas, mostrando uno de ellos una «hepatitis aguda en remisión» y el otro una «colestasis hepatocanalicular». Este último permaneció con manifiestas alteraciones de la bioquímica hepática, rebiopsiándose 2 años después y demostrándose una «cirrosis incipiente con signos de hepatitis crónica activa». En el resto de los casos las alteraciones de la bioquímica hepática evolucionaron favorablemente en los 3 meses siguientes al diagnóstico.

De los 4 casos de leucopenia, 2 fueron transitorias (7 y 10 días, respectivamente), y en uno fue persistente, aun tras la retirada de la azatioprina, sobreinfectándose poco tiempo más tarde con un Pneumocistis carinii (diagnóstico realizado mediante biopsia pulmonar) en el seno de una recurrencia de la infección por CMV.

Dos pacientes, coincidiendo con la seroconversión,

TABLA II

CARACTERISTICAS GENERALES DE LOS 15 PACIENTES CON INFECCION SINTOMATICA POR CMV.

N.º	Edad, sexo	Tx HLA, DR	T. CMV			F	L	H	A	N	IO	R
			Pret.	Máx.	M.							
1	31, V	2	-8	128	2	+	+	+				+
2	36, V	4	-8	128	2			+				
3	34, V	2	16	1.024	2							+
4	31, V	0	2	16	64	2	+		+			
5	33, H	2	16	2.048	1			+				
6	48, V	2	16	128	2							+
7	46, V	2	32	1.024	1							+
8	32, H	2	-8	64	1				+			+
9	35, V	4	16	64	10	+	+					
10	20, H	3	-8	64	2	+	+				+	
11	31, H	2	16	64	3							+
12	26, V	2	32	128	2							+
13	25, H	2	-8	128	2	+			+			+
14	52, V	2	16	256	2	+	+			+		+
15	21, H	2	2	-8	64	2	+	+				+

Abreviaturas: A = artralgias. F = fiebre. H = hepatitis. IO = infección oportunistas. L = leucopenia. N = neumonía. R = rechazo del injerto. T. CMV = título citomegalovirus (pretrasplante, máximo y mes de seroconversión). Tx HLA, DR = antígenos de ambos sistemas compartidos entre donante y receptor.

presentaron artralgias en la rodilla, caracterizadas por intensísimo dolor, impotencia funcional, sin signos inflamatorios y evolucionando hacia la resolución espontánea sin secuelas en 24 y 36 horas, respectivamente. Los estudios radiográficos no mostraron ninguna alteración y, debido a la brevedad evolutiva, no se realizó estudio del líquido sinovial. En ninguno de los 2 casos hubo alteraciones sugestivas de rechazo ni se modificó el tratamiento inmunosupresor.

El único caso fatal ocurrió en el paciente que presentó una neumonía, acompañada de fiebre, leucopenia, trombopenia y disminución de la función del injerto, todo ello

coincidiendo con una seroconversión frente al CMV (Fig. 3). Se confirmó el diagnóstico mediante estudio al microscopio electrónico del tejido pulmonar afecto, obtenido por biopsia quirúrgica (Fig. 4). La muerte se debió directamente a una sobreinfección por *Pseudomonas* secundaria al empleo mantenido de ventilación asistida.

Sólo en un caso (paciente 10) se produjo una recidiva de la infección por CMV, a los 16 meses del trasplante (14 después de la primoinfección) y que fue precisamente en este segundo episodio en el que se desarrolló una infección por *Pneumocystis carinii* que evolucionó favorablemente bajo tratamiento.

Rechazo agudo e infección por CMV

Durante los 6 primeros meses del postrasplante, la asociación entre rechazo agudo del injerto e infección por CMV sucedió en 9 pacientes. Tenían como características comunes el compartir tan sólo dos antígenos del

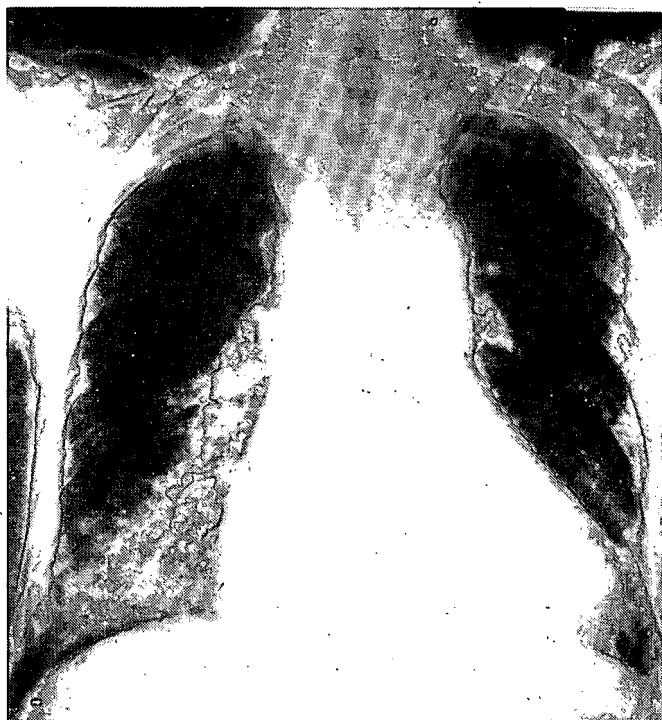


Fig. 3.—Consolidación pulmonar en lóbulo inferior derecho en trasplantado con signos radiológicos antiguos de tuberculosis.

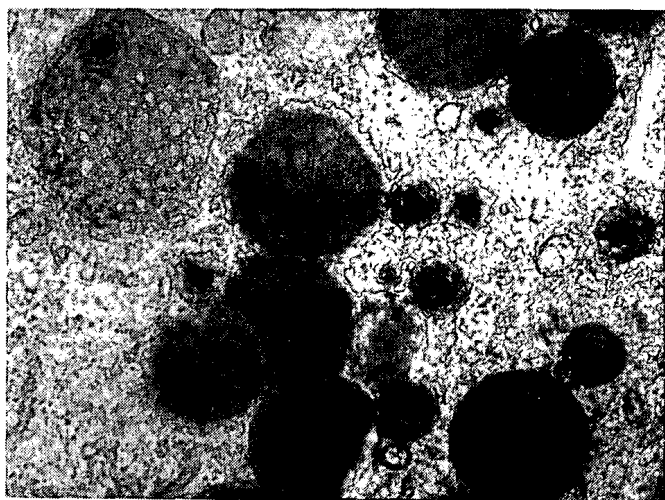


Fig. 4.—Detalle del estudio ultraestructural de la biopsia quirúrgica pulmonar realizada al mismo paciente de la figura 1. Se observan pequeñas partículas electrón-densas rodeadas de varias membranas, que corresponden al CMV.

sistema HLA con el donante (al menos dos incompatibilidades). Con el fin de aclarar esta observación se correlacionó la aparición de rechazo agudo en los 6 primeros meses con la infección por CMV, así como la irreversibilidad del deterioro de la función del injerto, tras el tratamiento antirrechazo habitual. Este estudio se llevó a cabo en 40 trasplantes, 23 de los cuales compartían con el donante dos antígenos del sistema HLA y 17 lo hacían con dos haplotipos y cultivo mixto de linfocitos negativo.

Como se puede ver en la tabla III, aquellos que compartían dos antígenos con el donante y se infectaron tu-

TABLA III

INFLUENCIA DE LA INFECCION POR CMV EN EL RECHAZO AGUDO DEL INJERTO SEGUN IDENTIDADES COMPARTIDAS

	2 HLA			
	N.º	Rechazo %	Irreversibles	
Infección CMV	12	9	75	4
Sin infección CMV	11	5	45,5	5
TOTAL	23	14	60,8	9

	4 HLA			
	N.º	Rechazo %	Irreversibles	
Infección CMV	10	0	—	—
Sin infección CMV	7	1	14,2	1
TOTAL	17	1	5,7	1

vieron una mayor incidencia de rechazo agudo (diferencias no significativas estadísticamente). En cambio, la viabilidad del injerto tras el tratamiento contra el rechazo no varió en relación con los no infectados.

De los 17 trasplantados que compartían dos haplotipos, aun existiendo una incidencia de infección similar al resto de los trasplantados, ésta no modificó en ningún caso la buena función del injerto.

La falta de comprobación morfológica no permite asegurar taxativamente que el deterioro de la función renal en los pacientes infectados se debe a un rechazo y no a una glomerulonefritis por CMV. No obstante, datos indirectos de la evolución favorable del injerto tras el tratamiento antirrechazo apuntan a que éste fuera el mecanismo más probable, máxime cuando se sabe de la mala evolución de estas glomerulonefritis cuando se mantiene o aumenta la inmunosupresión²⁶.

DISCUSION

Al interpretar los datos obtenidos, lo primero que llama la atención es la frecuencia de infección, que se situó en los límites inferiores de lo aceptado por la gran mayoría de las series publicadas. Al contrario de lo observado por otros autores, hubo una mayor frecuencia relativa de primoinfecciones que de probables reactivaciones endógenas (seroconversión en pacientes con anticuerpos previos). Esto condujo a un estudio sobre las circunstancias

que rodeaban al grupo de los seronegativos, observándose una edad media superior en los donantes de aquellos pacientes que se infectaron, sin que las diferencias con los que no lo hicieron fueran significativas. Al comparar la frecuencia de infección en 15 trasplantes, cuyos donantes superaban los 40 años, con 45 receptores de donantes menores de esta edad se registró un mayor número de infecciones en los primeros, con diferencias estadísticamente significativas.

¿Cómo se explica la correlación entre la edad del donante y la infección por CMV?

Se distinguen tres formas de infección por este virus. La primera y más frecuente tras un trasplante es la reactivación endógena que ocurre en aquellos pacientes, generalmente seropositivos, que albergan el virus en forma latente. La segunda es la primoinfección, que sucede en pacientes que no han estado en contacto previamente con el virus y por tal motivo carecen de anticuerpos, y lo adquieren por una fuente externa. De igual modo puede ocurrir en aquellos pacientes que, poseyendo anticuerpos, se pongan en contacto con una cepa distinta del virus, lo que se denomina entonces reinfección.

Las principales fuentes externas de CMV en el trasplante renal son el propio injerto y las transfusiones de sangre total^{14, 16}. Los factores que aumentan la frecuencia de poseer el virus en su forma latente son la edad y el sexo femenino^{14, 15}. Así pues, el riñón de un donante con edad elevada y además sexo femenino tiene mayor probabilidad de albergar al CMV de forma latente, y por tanto de convertirse en vehículo de infección para el receptor.

La mortalidad y morbilidad atribuible a esta infección fue relativamente baja, si la comparamos con las de algunas series publicadas^{8, 13}, y bastante similares a las de CHATTERJEE y col.¹², que utilizan una pauta de inmunosupresión casi idéntica a la nuestra. No se administró en ningún caso la globulina antitimocito (GAT), que es un reconocido factor de aumento de la morbi-mortalidad tras la infección por CMV en el trasplantado renal^{17, 18}. Según la opinión de RUBIN y col.⁹, la administración de GAT junto a las dosis habituales de prednisona y azatioprina produciría un incremento neto de la inmunosupresión, que sería la causa de la mayor gravedad de estas infecciones. Estos mismos autores observan una disminución de la frecuencia de infecciones sintomáticas por CMV al reducir las dosis de los inmunosupresores convencionales cuando se asocian a la GAT.

Otro de los factores que elevan la morbilidad es la primoinfección^{1, 8, 13, 15}. En nuestra serie, aunque hubo un mayor porcentaje relativo de infecciones sintomáticas en aquellos pacientes que se primoinfectaron, las diferencias no fueron significativas con aquellos que, teniendo antes del trasplante anticuerpos, seroconvirtieron. Además, el único caso mortal pertenecía a este segundo grupo, señalando esto el hecho de que los anticuerpos previos al trasplante no son predictivos de la mortalidad por esta infección¹³.

Entre las manifestaciones clínicas recogidas, la fiebre fue una de las más frecuentes. La infección por CMV es una de las causas más comunes de fiebre de origen no bacteriano a lo largo del primer año de evolución de un trasplante²⁰.

Una de las pacientes presentó una neumonía por *Pneumocystis carinii* en el seno de una recurrencia de la infección por CMV²¹, que cursó con leucopenia intensa y persistente que no mejoró tras la suspensión de azatioprina. El CMV puede favorecer el crecimiento de otros oportunistas por varios mecanismos. Uno de ellos sería la alteración en la relación entre las subpoblaciones de linfocitos T, reduciendo el número de colaboradores y aumentando los «supresores»⁹. Otro de los más importantes es la leucopenia que con frecuencia se ve asociada a esta infección.

El diagnóstico de hepatitis por CMV plantea problemas de confirmación etiológica, por lo que la gran mayoría de las veces ha de basarse en datos de sospecha. Cabe citar entre ellos la primoinfección durante los primeros 3 meses de trasplante, y los títulos máximos de anticuerpos frente al CMV inusualmente altos^{1, 2, 22}. El hecho de que los títulos elevados de anticuerpos frente al CMV se asocian a hepatitis, ha llevado a postular a algunos autores la hipótesis patogénica sobre la mediación de estos Ac en el daño hepatocitario¹. Uno de los 4 pacientes en los que se sospechó hepatitis por CMV evolucionó hacia la cronicidad, proceso que también ha sido descrito por otros autores^{3, 22}.

Entre los muchos problemas músculo-esqueléticos que puede presentar un trasplantado se encuentra un cuadro de artralgiás pauciarticulares causadas por la infección del CMV¹, como sucedió en 2 de nuestras pacientes. También están descritas verdaderas artritis²³.

Tan sólo un paciente presentó una neumonía acompañada de un cortejo sintomático muy florido, siendo éste el único caso mortal de la serie. Esta es una de las complicaciones más graves que puede causar este patógeno. En todas las publicaciones donde se refieren altas cifras de mortalidad existe una correlación positiva con una mayor frecuencia de neumonías^{6, 8, 13}. El resumen de un cuadro clínico de una neumonía por CMV sería el siguiente^{6, 13}: después de un período prodómico que oscila entre 3 y 12 días, en el que el paciente presenta fiebre, malestar general, debilidad y mialgias, aparece tos seca y aumento de la frecuencia respiratoria. Poco más tarde desarrolla una disnea progresiva coincidiendo con la aparición de los primeros signos radiológicos. De éstos los más frecuentes son: 1. La neumonía intersticial simétrica y bilateral de comienzo en lóbulos inferiores, que se extiende lentamente a campos medios y superiores. 2. La consolidación unilateral con broncograma aéreo (como en el caso que nos ocupa). 3. El infiltrado intersticial bibasal que rápidamente se disemina afectando a ambos pulmones. Este último cuadro debe hacer sospechar una sobreinfección por otro patógeno oportunista, generalmente una Pseudomona.

La asociación entre rechazo agudo de injerto e infección por CMV es uno de los temas más controvertidos. Probablemente el desarrollo del rechazo depende de múltiples factores, entre los que debe destacar la compatibilidad HLA entre donante y receptor. Así pues, al analizar la influencia de la infección por CMV en el rechazo agudo, lo hicimos por separado en grupos de receptores con idéntica inmunosupresión y compatibilidad con el donante.

Según los resultados, aquellos que teniendo al menos dos incompatibilidades con el donante se infectaron presentaron un número superior de rechazos. Mientras que de los 10 pacientes infectados que compartían cuatro antígenos del sistema HLA, ninguno presentó atisbo de rechazo.

La mediación de una peor compatibilidad en el desarrollo de un mayor número de rechazos en aquellos pacientes infectados por CMV¹⁹ apoya la hipótesis señalada por otros autores²⁴, según la cual la actuación de esta infección como estímulo antigénico inespecífico desequilibraría la frágil balanza inmunológica entre el huésped y el injerto. De tal manera, esta explicación presupone que en muchos de los riñones trasplantados se produce un estado de rechazo subclínico, en el que el CMV ejerce un papel de desenmascarador.

A pesar de la mayor frecuencia de rechazos a los 6 meses y una vez tratados la supervivencia del injerto fue similar a la de los no infectados. Por tanto, no podemos decir que el CMV influya en el pronóstico, al menos temprano, del injerto. Sin embargo, hay autores que señalan una menor supervivencia del injerto en aquellos receptores que se infectaron por el CMV, en seguimientos de 24 meses²⁵.

Para finalizar hemos de aclarar que en ningún caso de rechazo asociado al CMV se realizó estudio histológico del injerto, encaminado a descartar la posible nefritis por inmunocomplejos descrita en esta infección.

Esta entidad descrita por RICHARDSON²⁶ en 1981 se caracteriza por el engrosamiento y necrosis difusa del endotelio del oville capilar, así como por el acúmulo de células mononucleares y de un material fibrilar en el interior de la luz con escasa o nula afectación túbulo intersticial. El deterioro de la función renal que acompaña a esta glomerulopatía inducida por el CMV, plantea el diagnóstico diferencial con una crisis auténtica de rechazo, y tiene su máximo interés en el hecho de que, a diferencia de éste, la función renal mejora con la disminución o supresión del tratamiento inmunosupresor.

BIBLIOGRAFIA

1. FIALA, M.; PAYNE, J. E.; BERNE, T. V.; MOORE, T. C.; HENLE, W.; MONTGOMERIE, J.; CHATTERJEE, S. N., y GUZE, L. B.: «Epidemiology of Cytomegalovirus infection after transplantation and immunosuppression». *J. Infect. Dis.*, 132: 421-443, 1975.
2. ANDERSEN, H. K., y SPENCER, E. S.: «Cytomegalovirus infection among renal allograft recipients». *Acta Med. Scand.*, 186: 7-19, 1969.
3. ARMSTRONG, D.; BALAKRISHAM, S. L.; STEGER, L.; YU, B., y STENZEL, K. H.: «Cytomegalovirus infections with viremia following renal transplantation». *Arch. Intern. Med.*, 127: 111-115, 1971.

4. CRAIGHEAD, J. E.; HANSHAW, J. B., y CARPENTER, C. F.: «Cytomegalovirus infection after renal allotransplantation». *J.A.M.A.*, 201: 725-728, 1967.
5. NARAQI, S.; JONASSEN, O.; JACKSSON, G. G., y YAMASHIROYA, H. M.: «Clinical manifestation of infections with herpes virus after kidney transplantation». *Ann. Surg.*, 188: 234-239, 1978.
6. RUBIN, R. H.; COSIMI, A. B.; TOLKOFF-RUBIN, N. E.; RUSSELL, P. S., y HIRSCH, M. S.: «Infections disease syndroms attributable to cytomegalovirus and their significance among renal transplántation recipients». *Transplantation*, 24: 458-464, 1977.
7. CHATTERJEE, S. N.; FIALA, M., y WEINER, J.: «Primary cytomegalovirus and opportunistic infections: incidence in renal transplant recipients». *J.A.M.A.*, 240: 2446-2449, 1978.
8. WHELCHHEL, J. D.; PASS, R. F.; DIETHELM, A. G.; WHITLEY, R. J., y ALFORD, C. A.: «Effect of primary and recurrent cytomegalovirus infection upon graft and patient survival after renal transplantation». *Transplantation*, 28: 443-446, 1979.
9. RUBIN, R. H., y TOLKOFF-RUBIN, N. E.: «Viral infections in the renal transplant patient». *Proc. E.D.T.A. (Pitman)*, vol. 19: 513-526, 1982.
10. BETTS, R. F., y HANSHAW, J.: «Cytomegalovirus in the compromised host». *Annu. Rev. Med.*, 28: 103-110, 1977.
11. WELLER, T. H.: «The cytomegalovirus: ubiquitous agent with protean clinical manifestation». *N. Engl. J. Med.*, 285: 267-274, 1971.
12. CHATTERJEE, S. N., y JORDAN, G. W.: «Prospective study of the prevalence and symptomatology of cytomegalovirus infection in renal transplant recipients». *Transplantation*, 28: 457-460, 1979.
13. PETERSON, P. K.; BALFOUR, H.; MARKER, S.; FRYD, D.; HOWARD, R., y SIMMONS, R.: «Cytomegalovirus disease in renal allograft recipients: a prospective study of the clinical features, risk factors and impact on renal transplantation». *Medicine (Baltimore)*, 59: 283-300, 1980.
14. WLLER, T. H.: «The cytomegalovirus: ubiquitous agents with protean clinical manifestation». *N. Engl. J. Med.*, 285: 203-214, 1971.
15. BETTS, R. F.; FREEMAN, R. B.; DOUGLAS, R. G., y TALLEY, T. E.: «Clinical manifestation of renal allograft derived from primary cytomegalovirus infection». *Am. J. Dis. Child.*, 131:759-763, 1977.
16. HO, M.; SUWNSIRIKUL, S.; DOWLING, J.; YOUNGBLOOD, L. A., y ARMSTRONG, J. A.: «The transplanted kidney as a source of cytomegalovirus infection». *N. Engl. J. Med.*, 239: 1109-1112, 1975.
17. REYNOLDS, D. W., y ALFORD, C. A.: «Cytomegalovirus infection in patients with renal transplant: potentiation by antithymocite globulin an incompatible graft». *J. Infect. Dis.*, 142: 9-17, 1980.
18. PASS, R. F.; REYNOLD, D. W.; WHELCHHEL, J. A.; DIETHELM, A. G., y ALFORD, C. A.: «Impaired lymphocyte transformation response to cytomegalovirus and phytohemaglutinin in recipients of renal transplants: association with antithymocite globulin». *J. Infect. Dis.*, 143: 259-265, 1981.
19. 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.
20. PETERSON, P. K.; BALFOUR, H. H.; FRYD, D.; FERGUSON, R. M., y SIMMONS, R. L.: «Fever in renal transplant recipients». *Am. J. Med.*, 71: 345-351, 1981.
21. MATAS, A. J.; SIMMONS, R. L.; FRYD, D., y NAJARIAN, J. S.: «Persistent, recurrent and late cytomegalovirus infection». *Transplant. Proc.*, XIII: 114-116, 1981.
22. LUBY, J. P.; BURNETT, W.; HULL, A. R.; WARE, A. J.; SHOREY, J. W., y PETERS, P. C.: «Relationship between cytomegalovirus and hepatic function abnormalities in the period renal transplantation». *J. Infect. Dis.*, 129: 511-518, 1974.
23. FRIEDMAN, H. M.; PINCUS, T., y GIBILISCO, P.: «Acute monoarticular arthritis caused by herpes simplex and cytomegalovirus». *Am. J. Med.*, 69: 241-247, 1980.
24. LOPEZ, C.; SIMMONS, R. L.; MAUER, S. M.; NAJARIAN, J., y GOOD, R.: «Association of renal allograft rejection with virus infection». *Am. J. Med.*, 56: 280-289, 1974.
25. ANDRUS, C. H.; BETTS, R. F.; MAY, A. G., y FREEMAN, R. B.: «Cytomegalovirus infection block the beneficial effect of pretransplant blood transfusion on renal allograft survival». *Transplantation*, 28: 451-456, 1979.
26. RICHARDSON, W. P.; COLVIN, R. B.; CHEESEMAN, S. H., y TOLKOFF-RUBIN, N. E.: «Glomerulopathy associated with cytomegalovirus viremia in renal allograft». *N. Engl. J. Med.*, 305: 57-63, 1981.