



Universidad Nacional Autónoma
de México

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLÁN



V N A M

FALLA DE ORIGEN

Determinación de Anticuerpos Contra Citomegalovirus en Donadores y Receptores de Trasplantes Renales por Ensayo Inmunoenzimático (Elisa).

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA
P R E S E N T A
MARCELA HERNANDEZ VARGAS

Director de Tesis:

Q.B.P. JUDITH MARTINEZ ZAMITIZ

Cuautitlán Izcalli, Edo. de Méx.

1991



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E.

RESUMEN	1
ABREVIATURAS	3
I. INTRODUCCION	4
II. GENERALIDADES	7
2.1. CARACTERÍSTICAS DEL VIRUS	7
2.2. REPLICACIÓN	10
2.3. PATOLOGÍA	15
2.4. PATOGENESIS	17
2.5. MANIFESTACIONES CLÍNICAS	22
2.6. EPIDEMIOLOGÍA	31
2.7. DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO	34
2.8. TRATAMIENTO Y PROFILAXIS	38
III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	41
IV. OBJETIVO	42
V. MATERIAL Y METODOS	43
A) MATERIAL BIOLÓGICO	43
B) REACTIVOS	43
METODOLOGÍA	46
VI. RESULTADOS	53
VII. DISCUSION	63
VIII. CONCLUSIONES	69
BIBLIOGRAFIA	72

RESUMEN.

LA ALTA INCIDENCIA DE INFECCIONES POR CMV EN RECEPTORES DE TRASPLANTES RENALES HA SIDO BIÉN DOCUMENTADA. DEBIDO A ESTO 19 RECEPTORES Y DONADORES DE RIÑÓN Y DE SANGRE FUERON EVALUADOS EN EL HOSPITAL GENERAL DEL CENTRO MÉDICO "LA RAZA" PARA PONER EN EVIDENCIA LA INFECCIÓN POR CMV ANTES Y DESPUÉS DEL TRASPLANTE RENAL POR MEDIO DE UN MÉTODO CON ALTA ESPECIFICIDAD Y SENSIBILIDAD COMO ES EL MÉTODO DE "ELISA".

LA EVALUACIÓN SE REALIZÓ DETERMINANDO EL ESTADO INMUNE DE DONADORES Y RECEPTORES; ES DECIR, DETERMINANDO AC'S ESPECÍFICOS CONTRA CMV TANTO DE TIPO IGG COMO DE TIPO IGM.

LOS RECEPTORES QUIENES FUERON SEROPOSITIVOS PARA CMV ANTES DEL TRASPLANTE DESARROLLARON UNA INFECCIÓN REACTIVADA ASINTOMÁTICA, QUE REPRESENTA LA REACTIVACIÓN DEL VIRUS LATENTE.

EN LOS RECEPTORES SERONEGATIVOS ANTES DEL TRASPLANTE RENAL, LA INFECCIÓN PRIMARIA OCURRIÓ EN AQUELLOS QUE RECIBIERON EL RIÑÓN DE UN DONADOR SEROPOSITIVO. LA INFECCIÓN PRIMARIA FUE ASOCIADA CON LA SERICONVERSIÓN DE LOS RECEPTORES, PONIENDOSE DE MANIFIESTO UNA RESPUESTA DE AC'S TANTO DE TIPO IGG COMO DE IGM, ASÍ COMO UNA INFECCIÓN SINTOMÁTICA ACOMPAÑADA POR VARIABLES MANIFESTACIONES CLÍNICAS RELACIONADAS A LA INFECCIÓN POR CMV, COMO FIEBRE, MALESTAR GENERAL (FATIGA, CEFALEA, MIALGIA, ARTRALGIA, ANOREXIA, ETC.) NEUMONÍA, ALTERACIONES EN LA FUNCIÓN RENAL Y EN ALGUNOS CASOS HASTA LA NEFRECTOMÍA DEL RIÑÓN TRASPLANTADO.

LA CONCLUSIÓN MÁS IMPORTANTE A LA QUE SE LLEGÓ, ES QUE -
AQUELLOS RECEPTORES QUE CARECEN DE AC'S CONTRA CMV ANTES DEL
TRASPLANTE RENAL DEBEN RECIBIR EL RIÑÓN Y LA SANGRE DE DONA-
DORES TAMBIÉN SERONEGATIVOS.

ABREVIATURAS

ABS.	ABSORBANCIA
Ac's	ANTICUERPOS
Ac's	ANTÍGENOS
CMV	CITOMEGALOVIRUS
DNA	ACIDO DESOXIRIBONUCLEICO
D	DONADOR DE RIÑÓN
ELISA	ENSAYO INMUNOENZIMÁTICO
FA	FOSFATASA ALCALINA
F'IC	FIJACIÓN DE COMPLEMENTO
HLA	ANTÍGENOS LEUCOCITARIOS HUMANOS (AC'S DE HISTOCOMPATIBILIDAD)
IgA	INMUNOGLOBULINA A
IgG	INMUNOGLOBULINA G
IgM	INMUNOGLOBULINA M
K	KILODALTONS
Kb	KILOBASE
NM	NANÓMETRO
NEUT	NEUTRALIZANTES
R	RECEPTOR DE RIÑÓN
RNA	ACIDO RIBONUCLEICO
S	DONADOR DE SANGRE
SNC	SISTEMA NERVIOSO CENTRAL
T.R.	TRASPLANTE RENAL.

I. INTRODUCCION

TODOS LOS AÑOS MUEREN CENTENARES DE PERSONAS, EN SU MAYORÍA JÓVENES, PORQUE UNO DE SUS ÓRGANOS ESCENCIALES PARA SU SUPERVIVENCIA ESTÁ AFECTADO POR UNA ENFERMEDAD QUE PROVOCA SU DEGENERACIÓN. ESTE ÓRGANO PUEDE SER EL CORAZÓN, EL HÍGADO, EL PÁNCREAS, EL PULMÓN O LOS RIÑONES (49). EN LA ACTUALIDAD EL TRASPLANTE DE ÓRGANOS ES EL TRATAMIENTO DE ELECCIÓN EN MUCHOS DE ESTOS PACIENTES. HOY EN DÍA SE PRATICAN CIENTOS DE TRASPLANTES DE ESTOS ÓRGANOS GRACIAS A LOS PROGRESOS DE LAS TÉCNICAS QUIRÚRGICAS. ESTAS TÉCNICAS SE EMPEZARON A EFECTUAR DESDE 1900, EN ANIMALES DE LABORATORIO, EN DONDE INMEDIATAMENTE SE OBSERVABA EL RECHAZO DEL TRASPLANTE (1).

AHORA SE SABE QUE LA POSIBILIDAD DE ADAPTACIÓN AL TRASPLANTE DEPENDE DE DIVERSOS FACTORES; SE ACEPTA QUE EL PAPEL PRINCIPAL CORRESPONDE A LOS MECANISMOS INMUNOLÓGICOS QUE DAN LUGAR A LAS REACCIONES DEL HUÉSPED FRENTE A LOS ÓRGANOS TRASPLANTADOS. (8, 16, 27)

MEDAWAR EN 1944, FUE EL PRIMERO EN ESTABLECER LAS BASES INMUNOLÓGICAS DE LA REACCIÓN DE RECHAZO SOBRE LOS INJERTOS, LO CUAL MARCA LA IMPORTANCIA QUE TIENEN LOS ANTÍGENOS (AG'S) TISULARES (AG'S DE HISTOCOMPATIBILIDAD, HLA) COMO BARRERA PARA INJERTAR TEJIDOS U ÓRGANOS, POR EL RECONOCIMIENTO DE ESTOS AG'S QUE DEPENDIEN DE LA ACTIVACIÓN DE LA RESPUESTA INMUNOLÓGICA QUE A SU VEZ PROVOCA EL RECHAZO. ESTO ORIGINÓ EL CONCEPTO DE COMPATIBILIDAD TISULAR ENTRE DONADORES Y RECEPTORES DE TRASPLANTES, POR LO CUAL SE HAN

UTILIZADO LOS ESTUDIOS DE COMPATIBILIDAD TISULAR JUNTO CON LA TERAPIA INMUNOSUPRESORA DEL RECEPTOR, PERMITIENDO BUENOS RESULTADOS EN LA REALIZACIÓN DE LOS TRASPLANTES DE ÓRGANOS. (1,16). ASÍ EN 1956, SE REALIZÓ EL PRIMER TRASPLANTE DE RÍÑÓN ENTRE GEMELOS MONOCIGOTOS EN EL HOSPITAL DE NECKER EN PARÍS, FRANCIA. ACTUALMENTE LOS TRASPLANTES QUE CON MAYOR FRECUENCIA SE PRACTICAN SON LOS DE RÍÑÓN Y, DADA SU IMPORTANCIA, ES NECESARIO CONOCER LOS FACTORES QUE LIMITAN SU IMPLANTACIÓN; COMO ES EL CASO DE CIERTAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS, ADEMÁS DE LOS MECANISMOS DE RECHAZO INMUNOLÓGICO. (49)

EN LOS ÚLTIMOS AÑOS SE HAN REALIZADO NUMEROSOS ESTUDIOS ACERCA DE LAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS, LAS CUALES SON UNA DE LAS MAYORES CAUSAS DE MORBILIDAD Y MORTALIDAD ENTRE LOS RECEPTORES DE TRASPLANTES RENALES. (38, 40) ESTAS INFECCIONES SON PROVOCADAS POR CIERTOS MICROORGANISMOS OPORTUNISTAS (BACTERIAS, VIRUS Y HONGOS). SIN EMBARGO, SE HA OBSERVADO QUE EL GRUPO DE LOS "HERPES-VIRUS", EN ESPECIAL "CITOMEGALOVIRUS" (CMV) SON LOS QUE MÁS INFECCIONES Y PROBLEMAS DESENCADENAN ENTRE LOS RECEPTORES DE TRASPLANTES RENALES. (25,40,48,54)

EN 1964 FUE PRIMERAMENTE RECONOCIDO QUE LAS INFECCIONES POR CMV SON UN EVENTO COMÚN EN RECEPTORES DE TRASPLANTES RENALES. (5)

LAS INFECCIONES POR CMV SE ORIGINAN POR LA INMUNODEFICIENCIA QUE PRESENTAN ESTE TIPO DE PACIENTES, LA CUAL ES --

FAVORECIDA POR LA TERAPIA RECIBIDA (DROGAS INMUNOSUPRESORAS), PUES ESTO PROPICIA LA ENTRADA Y MANIFESTACIÓN DEL VIRUS, YA SEA POR MEDIO DEL ÓRGANO TRASPLANTADO O POR LAS TRANSFUSIONES SANGUÍNEAS RECIBIDAS ANTES Y DURANTE LA INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA, O BIÉN POR LA REINFECCIÓN O REACTIVACIÓN DEL VIRUS EN EL HOSPEDERO. (5,11,14,25)

ESTE VIRUS (CMV), PUEDE CAUSAR UNA INFECCIÓN GENERALIZADA Y COMPROMETER A MUCHOS ÓRGANOS, OCACIONANDO POSTERIORMENTE UNA SERIE DE SÍNTOMAS Y SIGNOS CLÍNICOS QUE CARACTERIZAN LA ENFERMEDAD POR CMV. (8,16,20,40,43,53)

DEBIDO A ESTOS PROBLEMAS ES NECESARIO SEGUIR MÁS DE CERCA LA INTERACCIÓN QUE HAY ENTRE LOS CMV Y LOS TRASPLANTES RENALES, Y SU POSIBLE INFLUENCIA SOBRE EL RECHAZO. POR LO TANTO SE PLANTEA LA NECESIDAD DE LLEVAR A CABO UN CONTROL SOBRE EL ESTADO INMUNE DE ESTOS PACIENTES CON RESPECTO A LOS CMV, POR MEDIO DE UN DIAGNÓSTICO CONFIABLE, RÁPIDO Y SENCILLO COMO ES EL MÉTODO POR "ENSAYO INMUNOENZIMÁTICO" (ELISA). (33,36,45,54)

11. GENERALIDADES.

2.1. CARACTERÍSTICAS DEL VIRUS.

EL CITOMEGALOVIRUS ES EL MIEMBRO MÁS GRANDE DE LA FAMILIA DE LOS HERPES-VIRUS HUMANOS, MIDE APROXIMADAMENTE 200 NM DE DIÁMETRO. EL VIRUS ESTÁ FORMADO POR UN NÚCLEO INTERNO QUE MIDE 64 NM DE DIÁMETRO, EL CUAL CONTIENE EL GENOMA VIRAL --- (DNA DE DOBLE CADENA) COMPUESTO POR APROXIMADAMENTE 240 KB - Y UN PESO MOLECULAR DE 150×10^6 DALTONS, RODEADO DE MATE--- RIAL PROTEICO QUE LE CONFIERE FORMA DE HUSO (2,3). SE CON---SIDERA QUE EL GENOMA DE LOS CMV ES SIMILAR AL DE OTROS HER---PES-VIRUS, SIN EMBARGO DIFIERE EN LA SECUENCIA DE ALGUNAS --DE SUS BASES, Y EN SU GRAN TAMAÑO, LO QUE LE PERMITE CODIFI---GAR UN GRAN NÚMERO DE PROTEÍNAS, APROXIMADAMENTE 33 PROTEÍ---NAS ESTRUCTURALES Y FUNCIONALES. (2)

OTRO COMPONENTE DE LOS CMV ES LA CÁPSIDE, LA CUAL RO---DEA AL NÚCLEO Y TIENE UNA SIMETRÍA ICOSAÉDRICA DE 110 NM ---APROXIMADAMENTE; COMPUESTA POR 162 CÁPSOMEROS, ENSAMBLADOS -EN LA CÉLULA INFECTADA. LA CÁPSIDE CONTIENE DOS IMPORTANTES PROTEÍNAS ESTRUCTURALES DENOMINADAS PROTEÍNA MAYOR Y PROTEÍ---NA MENOR CÁPSIDICAS CON UN PESO MOLECULAR DE 150 K Y 34 K --RESPECTIVAMENTE. (2,3,15,51)

UN TERCER COMPONENTE ES EL TEGUMENTO, EL CUAL ES EL ---MATERIAL AMORFO QUE SE ENCUENTRA LOCALIZADO ENTRE LA CÁPSIDE Y LA ENVOLTURA, CONSTITUIDA POR TRES PROTEÍNAS PRINCIPALES -CUYOS PESOS MOLECULARES SON DE 68 K, 72 K Y 200 K RESPECTI---VAMENTE. (2,3)

POR ÚLTIMO, LA ENVOLTURA, QUE ES UNA MEMBRANA COMPLEJA COMPUESTA POR UNA BICAPA DE LÍPIDOS Y 25 A 30 PROTEÍNAS QUE CONTIENEN CARBOHIDRATOS, ES DECIR SON GLÍCOPROTEÍNAS Y SOBRESALEN DE LA BICAPA EN FORMA DE PUNTAS. ACTUALMENTE SE HAN RECONOCIDO SEIS DIFERENTES GLÍCOPROTEÍNAS, TRES EN MAYOR ABUNDANCIA CON PESOS MOLECULARES DE 140K, 62K Y 57K. SE PIENSA QUE ESTAS GLÍCOPROTEÍNAS SON LAS QUE EXPRESAN LOS SITIOS ANTIGÉNICOS DEL VIRUS (2,3,51).

EL NÚCLEO Y LA CÁPSIDE VAN A FORMAR LA NUCLEOCÁPSIDE. LA NUCLEOCÁPSIDE MÁS EL TEGUMENTO Y LA ENVOLTURA VAN A FORMAR EL VIRIÓN, QUE ES LA PARTÍCULA EXTRACELULAR COMPLETA CAPAZ DE INFECTAR A LA CÉLULA HUÉSPED. (21) FIGURA 1.

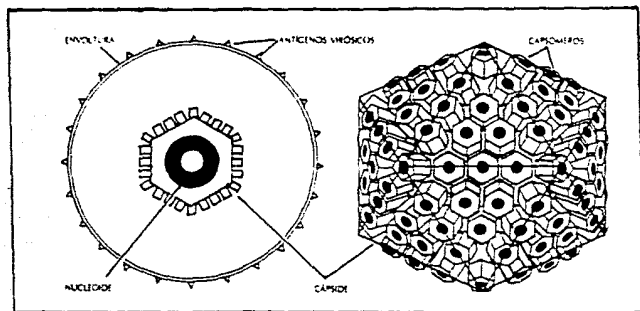


FIGURA 1. ESTRUCTURA DEL VIRUS DE CITOMEGALOVIRUS (5).

2.2. REPLICACIÓN.

COMO SE SABE, LOS VIRUS NO TIENEN LA MAQUINARIA ESCENCIAL BIOSINTÉTICA NI LAS ENZIMAS REQUERIDAS PARA SU REPLICACIÓN Y SÓLO SON CAPACES DE REPLICARSE EN LAS CÉLULAS VIVAS.

LA REPLICACIÓN DE LOS CMV ES SIMILAR A LA DE LOS OTROS MIEMBROS DE LOS HERPES-VIRUS E IMPLICA LA SÍNTESIS FUNDAMENTAL DE DOS COMPONENTES ESTRUCTURALES: EL DNA Y TODAS LAS PROTEÍNAS QUE ESTAN FORMANDO LAS DIFERENTES ESTRUCTURAS QUE VAN A FORMAR EL VIRIÓN; APARTE DE LOS LÍPIDOS QUE SON DE ORIGEN CELULAR Y OTROS COMPONENTES NO ESTRUCTURALES Y QUE GENERALMENTE SON ENZIMAS QUE INTERVIENEN EN LA REPLICACIÓN Y REGULACIÓN DE LA EXPRESIÓN GENÉTICA VIRAL (2,52,58).

LA REPLICACIÓN DEL VIRUS SE LLEVA A CABO EN VARIAS FASES:

LA PRIMERA FASE ES LA DE ADSORCIÓN, QUE ES LA INTERACCIÓN DE LOS VIRUS Y LA CÉLULA HUÉSPED, LA CUAL OCURRE EN LA SUPERFICIE CELULAR, DONDE SE SABE INTERVIENEN FUERZAS ELECTROSTÁTICAS PARA QUE POSTERIORMENTE HAYA RECONOCIMIENTO DE LOS RECEPTORES ESPECÍFICOS QUE SE REQUIEREN PARA QUE RECONOZCAN A LAS GLICOPROTEÍNAS DE LA ENVOLTURA VIRAL DENOMINADAS GLICOPROTEÍNAS (GB). (3,7).

LA SEGUNDA FASE ES LA DE ENTRADA DEL VIRUS A LA CÉLULA HUÉSPED, QUE COMPRENDE LA PENETRACIÓN DEL VIRUS POR VIROPEXIS O POR FUSIÓN DE MEMBRANAS DEBIDO A QUE CMV ES UN VIRUS

ENVUELTO. EN ESTA FASE SE HA OBSERVADO LA PARTICIPACIÓN DE UN GLICOPÉPTIDO DENOMINADO (G₀) COMO PROMOTOR DE LA FUSIÓN (3,21). ESTE MECANISMO DE ENTRADA PERMITE LA LIBERACIÓN DE LA NUCLEOCÁPSIDE AL CITOPLASMA, POSTERIORMENTE OCURRE EL -- DESNUDAMIENTO DEL GENOMA VIRAL (DNA DE DOBLE CADENA), QUE -- SE CREE SE EFECTÚA ENTRE LA PARTÍCULA VIRAL Y LOS LISOSOM-- MAS; ES DECIR LAS ENZIMAS PROTEOLÍTICAS REMUEVEN LA CÁPSIDE VIRAL LIBERANDO EL GENOMA HACIA EL NÚCLEO DE LA CÉLULA HUÉS PED, DONDE ES DIGERIDA LA PROTEÍNA RESTANTE QUE RODEA AL -- DNA DEL VIRUS; LOS PASOS EXACTOS DE ESTE PROCESO NO SE CO-- NOCEN HASTA EL MOMENTO (3).

LA TERCERA FASE ES LA DE ECLIPSE, QUE CONSISTE PRÁCTI-- CAMENTE EN LA REPLICACIÓN DEL DNA VIRAL HASTA LA FORMACIÓN DEL VIRIÓN. ESTE PROCESO REQUIERE DE LA SÍNTESIS DE NÚS --- ÁCIDO NUCLEICO VIRAL, PROTEÍNAS ESTRUCTURALES Y ENZIMAS ES-- PECÍFICAS. LA SÍNTESIS DE LAS MOLÉCULAS VIRUS-ESPECÍFICOS -- PUEDE LLEVARSE A CABO EN TRES PERÍODOS: INMEDIATO TEMPRANO, TEMPRANO Y TARDEO. (2,52,58).

EL PRIMER EVENTO BIOSINTÉTICO DEL GENOMA VIRAL ES LA -- TRANSCRIPCIÓN O SÍNTESIS DE LOS RNA MENSAJEROS, QUE SE SIN-- TETIZAN MEDIANTE LA ACCIÓN DE UNA RNA POLIMERASA (ENZIMA -- CELULAR PRESENTE EN EL NÚCLEO DE LA CÉLULA) SOBRE EL DNA -- VIRAL. LOS RNA MENSAJEROS DURANTE LA INFECCIÓN SON LOS QUE SE RECONOCEN COMO TEMPRANOS INMEDIATOS, DESPUÉS VAN A SER -- LOS TEMPRANOS Y POSTERIORMENTE LOS TARDÍOS. LOS RNA MENSA-- JEROS SON LIBERADOS DEL NÚCLEO Y LIS PRODUCTOS DE TRADUC--- CIÓN DE ESTOS MENSAJEROS SON PROTEÍNAS Y POLIPÉPTIDOS, SU --

SÍNTESIS SE EFECTÚA EN EL CITOPLASMA Y DE AHÍ SE TRANSPORTAN AL NÚCLEO DE LA CÉLULA. LOS PRINCIPALES POLIPÉPTIDOS FORMADOS SE CONOCEN COMO ALFA (α); BETA (β) Y GAMA (γ). DE LOS POLIPÉPTIDOS ALFA SE HAN DETECTADO CUATRO; SON LOS PRIMEROS EN FORMARSE, REPRESENTAN EL 10% DE LA EXPRESIÓN DEL GENOMA VIRAL Y SON DENOMINADOS PROTEÍNAS INMEDIATAS TEMPRANAS. LOS POLIPÉPTIDOS BETA REPRESENTAN APROXIMADAMENTE EL 40% DE LA EXPRESIÓN DEL GENOMA VIRAL, ESTOS BLOQUEAN LA TRADUCCIÓN DE LOS POLIPÉPTIDOS ALFA Y SON NECESARIOS PARA LA SÍNTESIS DE PROTEÍNAS GAMA. TAMBIÉN SE HA VISTO QUE LOS POLIPÉPTIDOS BETA TIENEN ACTIVIDAD DE DNA-POLIMERASA Y TIMIDIN-CINASA, NECESARIAS PARA LA REPLICACIÓN DEL DNA VIRAL Y SON FORMADOS EN EL PERÍODO TEMPRANO. (3,52, 58).

LA REPLICACIÓN DEL GENOMA VIRAL SE LLEVA A CABO DURANTE EL PERÍODO TEMPRANO, CON AYUDA DE LAS PROTEÍNAS ALFA Y BETA Y CON LAS ENZIMAS DE LA CÉLULA HUÉSPED; AUNQUE NO SE CONOCE CON DETALLE ESTE PROCESO, SE SABE QUE EL DNA SE HACE CIRCULAR, QUE HAY UNO O DOS SITIOS DE INICIACIÓN DE LA REPLICACIÓN, QUE EL MODELO DE REPLICACIÓN PROPUESTO ES EL DE CÍRCULO RODANTE UNIDIRECCIONAL Y QUE SE PRODUCEN COPIAS MÚLTIPLES DE DNA QUE SON CORTADAS POR EXONUCLEASAS CELULARES PARA DAR PAQUETES DE NUCLEÓTIDOS (3,52).

POR ÚLTIMO, EL PERÍODO TARDÍO, SE CARACTERIZA POR LA FORMACIÓN DE PROTEÍNAS ESTRUCTURALES O TARDÍAS DENOMINADAS POLIPÉPTIDOS GAMA Y PARA SU SÍNTESIS ES NECESARIA LA PRESENCIA DE LOS POLIPÉPTIDOS ALFA Y BETA. LOS POLIPÉPTIDOS GAMA CORRESPONDEN AL 43% DE LA EXPRESIÓN DEL GENOMA VIRAL (3,54).

LAS PROTEÍNAS ESTRUCTURALES FORMAN LA CÁPSIDE Y PROTEÍNAS QUE PROBABLEMENTE SE UNEN A CARBOHIDRATOS PARA ORIGINAR GLICOPROTEÍNAS VIRALES. LOS PAQUETES DE NUCLEÓTIDOS (DNA -- VIRAL) FORMADOS DURANTE EL PERÍODO TEMPRANO SE ENSAMBLAN -- DENTRO DE LAS CÁPSIDES VACÍAS EN EL NÚCLEO DE LA CÉLULA INFECTADA. POSTERIORMENTE LA NUCLEOCÁPSIDE ADQUIERE UNA ENVOLTURA DE TIPO LIPOPROTEÍCO (QUE CONTIENE ADEMÁS GLICOPROTEÍNAS VIRALES) A TRAVÉS DE LA MEMBRANA NUCLEAR. (92)

FINALMENTE, EL VIRUS MADURO SE TRANSPORTA MEDIANTE VESÍCULAS A LA MEMBRANA PLASMÁTICA LIBERÁNDOSE POR EXOCITOSIS; ES DECIR LA FUSIÓN DE LA VESÍCULA CON LA MEMBRANA PLASMÁTICA DA COMO RESULTADO LA LIBERACIÓN DE LA PARTÍCULA VIRAL A LOS ESPACIOS EXTRACELULARES ACOMPAÑADA POR LISIS Y MUERTE DE LA CÉLULA INFECTADA. SIN EMBARGO, MUCHAS VECES LA MADURACIÓN DEL VIRUS ES INEFICAZ Y PUEDEN ACUMULARSE CANTIDADES EXCESIVAS DE COMPONENTES VIRALES; ES DECIR SON RESTOS DE LA FÁBRICA DE LOS VIRUS, LO QUE PROPICIA LA FORMACIÓN DE CUERPOS DE INCLUSIÓN Y DA COMO RESULTADO UN EFECTO DAÑINO -- (EFECTO CITOPÁTICO) Y MUERTE CELULAR. (3) FIGURA 2.

EN OTRAS OCASIONES EL VIRUS PUEDE PERMANECER EN LAS CÉLULAS INFECTADAS POR LARGOS PERÍODOS DE TIEMPO Y MANTENER A LA CÉLULA VIVA HASTA QUE EXISTAN CIERTOS FACTORES, COMO LA INMUNOSUPRESIÓN, QUE PROPICIEN SU ACTIVACIÓN PARA CAUSAR DAÑO. HA ESTO ES A LO QUE SE LE CONOCE COMO UNA INFECCIÓN -- DE TIPO PERSISTENTE LATENTE. (21)

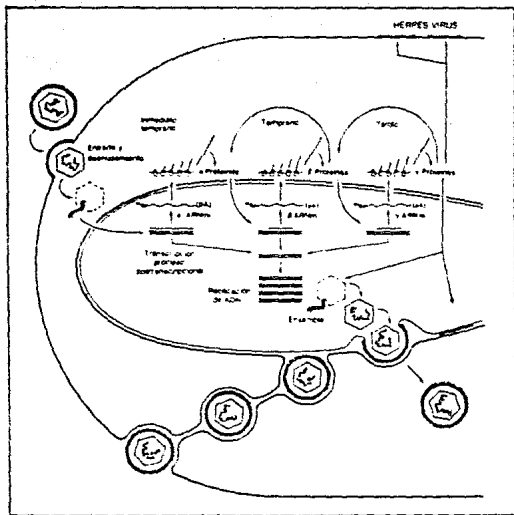


FIGURA 2. REPLICACIÓN DEL VIRUS DE CITOMEGALOVIRUS. (2)

2.3. PATOLOGÍA.

LOS ESTUDIOS PATOLÓGICOS DE LA INFECCIÓN POR CMV SE HAN ENFOCADO A LA DESCRIPCIÓN Y DISTRIBUCIÓN DE LAS CÉLULAS TÍPICAS DE INCLUSIÓN CITOMEGÁLICA EN VARIOS ÓRGANOS DEL CUERPO HUMANO. (2)

LA LESIÓN HISTOLÓGICA DE LA ENFERMEDAD POR INCLUSIÓN CITOMEGÁLICA SE CARACTERIZA POR GRANDES CÉLULAS QUE CONTIENEN CUERPOS DE INCLUSIÓN EN EL NÚCLEO Y TAMBIÉN EN EL CITOPLASMA. EL CUERPO DE INCLUSIÓN INTRANUCLEAR MIDE APROXIMADAMENTE 9 μ M DE DIÁMETRO; ES PÚRPURA ROJIZO, CON LOS COLORANTES DE HEMATOXILINA Y EOSINA, EL CUERPO DE INCLUSIÓN CITOPLASMÁTICO ES MÁS GRANDE Y DE ASPECTO BASÓFILO. (22)

LAS CÉLULAS CITOMEGÁLICAS DURANTE UNA INFECCIÓN PUEDEN ENCONTRARSE DISEMINADAS EN LOS TEJIDOS EPITELIALES DE LAS GLÁNDULAS SALIVALES, EL CORAZÓN, EL HÍGADO, EL PÁNCREAS, EL CEREBRO, LOS PULMONES, LAS GLÁNDULAS TIROIDES Y SUPRARRENALES, EL TUBO DIGESTIVO, EL TIMO, LOS GANGLIOS LINFÁTICOS, LA HIPÓFISIS, LOS TESTÍCULOS, OVARIOS, PIEL, VASOS SANGUÍNEOS Y LOS RIÑONES, ADEMÁS DE LEUCOCITOS DE SANGRE PERIFÉRICA Y CÉLULAS DE MÉDULA ÓSEA. LA VIRURIA ES UNA CARACTERÍSTICA BIÉN DEFINIDA DE LA INFECCIÓN POR CMV, POR LO QUE SE SUPONE ES EL RESULTADO DE LA INVOLUCRACIÓN RENAL. EN LOS RIÑONES LAS CÉLULAS CITOMEGÁLICAS ESTÁN MÁS PRONUNCIADAS EN EL TUBO PROXIMAL, CERCA DE LAS ÁREAS CORTICALES; TAMBIÉN LAS PODEMOS ENCONTRAR EN ASAS DE HENLE'S Y EN LOS TUBOS COLECTORES Y ESCASAMENTE EN EL GLOMÉRULO. (2,21,22)

CON EXCEPCIÓN DE LOS RECEPTORES DE TRASPLANTE RENAL, LA INFECCIÓN POR CMV EN LOS RIÑONES, AUNQUE PROLONGADA, RARAMENTE PROPICIA MAL FUNCIONAMIENTO RENAL. SIN EMBARGO, EN LOS PACIENTES CON TRASPLANTE RENAL JUEGA UN PAPEL IMPORTANTE EN LA DISFUNCIÓN RENAL Y POSIBLEMENTE EN EL RECHAZO DEL INJERTO. (25,43)

EN ESTOS PACIENTES, UNA MARCADA GLOMERULOPATÍA CARACTERIZADA POR ENGROSAMIENTO DE LAS CÉLULAS ENDOTELIALES Y ACUMULACIÓN DE CÉLULAS MONONUCLEARES Y MATERIAL FIBRILAR EN CAPILARES GLOMERULARES HAN SIDO OBSERVADOS. ASÍ COMO NEFRITIS INTERSTICIAL, CON ZONAS DE INFILTRACIÓN DE MONONUCLEARES EN EL TEJIDO INTERSTICIAL. (2,20,43,55)

2.4. PATOGÉNESIS.

LA SERIE DE CONOCIMIENTOS SOBRE LA EVOLUCIÓN DE LA INFECCIÓN POR CMV EN EL HOMBRE Y LOS ACONTECIMIENTOS QUE ANTECEDEN A LA INFECCIÓN PRIMARIA Y A LA REINFECCIÓN O REACTIVACIÓN DEL VIRUS SE PUEDEN RESUMIR EN EL SIGUIENTE CUADRO: FIGURA 3. SIN EMBARGO, ES IMPORTANTE EXPLICAR MÁS AMPLIAMENTE LO QUE LA PATOGÉNESIS DEL CMV IMPLICA.

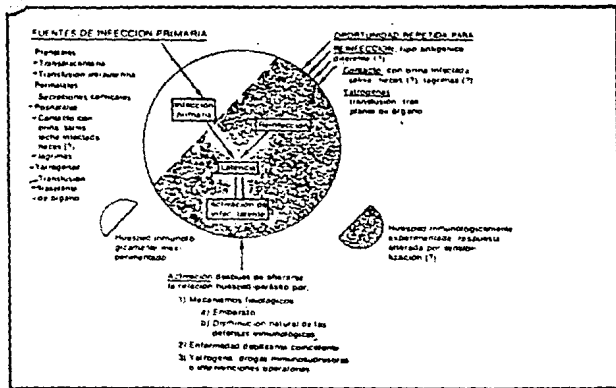


FIGURA 3. EVENTOS QUE INTERVIENEN EN LA PATOGÉNESIS DE LA INFECCIÓN POR CMV. (22,63)

INFECCIÓN PRIMARIA.

LOS EVENTOS VIROLÓGICOS E INMUNOLÓGICOS DE LA INFECCIÓN PRIMARIA POR CMV HAN SIDO BIÉN TRAZADOS. UN HUÉSPED -- SUSCEPTIBLE SIN EXPERIENCIA INMUNOLÓGICA, PUEDE INFECTARSE DURANTE LOS PERÍODOS PRENATAL, PERINATAL Y POST-NATAL. LA -- INFECCIÓN PRENATAL SE ADQUIERE POR VÍA TRASPLACENTARIA (IN ÚTERO). EL CURSO DEL VIRUS PARA LA TRANSMISIÓN INTRAUTERINA NO ESTÁ BIÉN DEFINIDO; PERO SE CREE QUE LAS CÉLULAS DE -- LA SANGRE MATERNA, LAS CÉLULAS ENDOMETRIALES Y CERVICALES -- INFECTADAS POR CMV, SON LA FUENTE DE INFECCIÓN QUE DESENCADENA LA ENFERMEDAD DE INCLUSIÓN CITOMEGÁLICA GENERALIZADA -- EN LOS RECIÉN NACIDOS, COMO RESULTADO PRINCIPALMENTE DE LA INFECCIÓN MATERNA. (22,50)

LA INFECCIÓN PERINATAL SE ADQUIERE POR LA EXPOSICIÓN -- A SECRECIONES CERVICALES INFECTADAS CON CMV. (22, 50).

LAS INFECCIONES POST-NATALES PUEDEN ADQUIRIRSE POR -- DISTINTOS MEDIOS; POR CONTACTO CON DIVERSAS SECRECIONES INFECTADAS CON CMV COMO: ORINA, SALIVA, LECHE MATERNA Y POSIBLEMENTE POR HEDES Y LÁGRIMAS. LA VÍA DE ENTRADA PUEDE SER ORAL Ó RESPIRATORIA. OTRAS FUENTES EXÓGENAS QUE CONTRIBUYEN A UNA INFECCIÓN PRIMARIA POR CMV SON LAS TRANSFUSIONES SANGUÍNEAS Y LOS TRASPLANTES DE ÓRGANOS INFECTADOS CON ESTE -- VIRUS. POSTERIORMENTE SE PUEDE DESARROLLAR UNA VIREMIA QUE DA COMO RESULTADO UNA INFECCIÓN GENERALIZADA EN EL HUÉSPED, PROVOCANDO LA INFECCIÓN DE MUCHOS ÓRGANOS (ANTES MENCIONADOS), EN DONDE SE PUEDE APRECIAR LA PRESENCIA DE CÉLULAS -- CITOMEGÁLICAS. (2,11,13,22,40,60,63)

FINALMENTE, EL VIRUS PUEDE EXCRETARSE POR DISTINTAS --
VÍAS (SALIVA, ORINA, SECRECIONES FARÍNGEAS, ETC.), DURANTE
MESES O AÑOS (15,22).

EN OTRAS OCASIONES LA INFECCIÓN PRIMARIA PUEDE PASAR --
DESAPERCIBIDA Y ÚNICAMENTE CAUSAR UNA INFECCIÓN SUBCLÍNICA
Ó ACINTOMÁTICA. EN AMBOS CASOS, TIEMPO DESPUÉS, EL VIRUS --
PUEDE PERMANECER EN ESTADO LATENTE Y SÓLO PODRÁ SER ACTIVA--
DO BAJO CIERTAS CONDICIONES. (9)

EL PERÍODO DE INCUBACIÓN ES VARIABLE Y SE DA ENTRE 4 Y
8 SEMANAS. DURANTE ESTE TIEMPO LA RESPUESTA DE AC'S DE TIPO
IGM APARECE Y TIENDE A DESAPARECER DESPUÉS DE 12 A 16 SEMA--
NAS EN LA INFECCIÓN SUBCLÍNICA, PERO ESTOS PUEDEN PERMANE--
CER POR LARGOS PERÍODOS DE TIEMPO EN LA INFECCIÓN SINTOMÁ--
TICA. LOS AC'S DE TIPO IGG ALCANZAN SU MÁXIMO NIVEL DURANTE
EL PRIMER MES A 6 SEMANAS DESPUÉS DEL PRINCIPIO DE LA IN--
FECCIÓN Y PERDURAN POR MUCHOS AÑOS, EXCEPTO LOS AC'S NEU--
TRALIZANTES Y FIJADORES DE COMPLEMENTO. FIGURA 4 (2,29,36).

LA INMUNIDAD LOCAL PARA CMV TAMBIÉN HA SIDO EXAMINADA.
EN EL CÉRVIX Y EL SENO. LAS SECRECIONES CERVICALES CONTIE--
NEN AMBOS AC'S IGG E IGA NORMALMENTE EN PRESENCIA DE LA IN--
FECCIÓN VIRAL. EL CALOSTRO Y LA LECHE MATERNA, HA SIDO DE--
MOSTRADO, CONTIENEN AC'S IGG, IGA E IGM, ASÍ COMO AC'S ---
NEUTRALIZANTES PARA CMV. SIN EMBARGO, LOS AC'S EN LA LECHE
MATERNA ESTÁN PRESENTES SÓLO INTERMITENTEMENTE Y EN MUCHO --
MÁS BAJOS NIVELES QUE AQUELLOS ENCONTRADOS EN LA SANGRE.
(2,13)

LA RESPUESTA CELULAR PARECE NORMAL EN LA INFECCIÓN SUBCLÍNICA, PERO EN LA INFECCIÓN SINTOMÁTICA SE ENCUENTRA IRREGULAR, QUIZÁ POR LA MONONUCLEOSIS QUE PUEDEN PRESENTAR ESTOS PACIENTES. SE HA OBSERVADO QUE EL CMV POR SI MISMO PUEDE CAUSAR INMUNOSUPRESIÓN. (46)

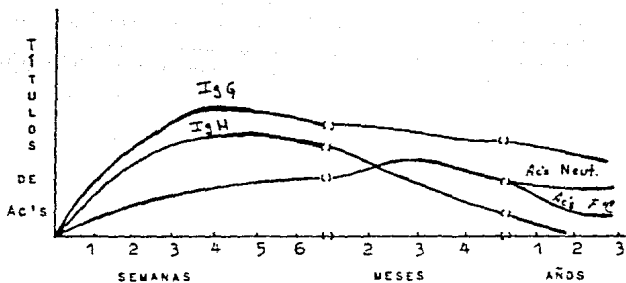


FIGURA 4. RESPUESTA DE AC'S PROVOCADA POR UNA INFECCIÓN POR CMV. (2)

REINFECCIÓN Y REACTIVACIÓN.

LA REINFECCIÓN Ó REACTIVACIÓN DE UNA INFECCIÓN LATENTE POR CMV SE LLEVA A CABO DEBIDO A DISTINTOS MECANISMOS. - POR VÍA EXÓGENA, LA REINFECCIÓN LA PUEDE PRODUCIR LA EXPOSICIÓN A UN CMV DE TIPO ANTIGÉNICO DIFERENTE. (6,22,55)

LA ACTIVACIÓN DE UNA INFECCIÓN LATENTE PUEDE DESENCARNARSE POR EL EMBARAZO Ó POR CUALQUIER ENFERMEDAD DEBILITANTE. LAS INTERVENCIONES QUIRÚRGICAS Y LA ADMINISTRACIÓN DE DROGAS INMUNOSUPRESORAS PROPICIAN TAMBIÉN LA ACTIVACIÓN DEL VIRUS. EN HUÉSPEDES INMUNOCOMPROMETIDOS, COMO AQUELLOS TRAS PLANTADOS DE RIÑÓN, LA ENFERMEDAD PUEDE SER SEVERA O POCO RIGUROSA PERO A QUE EXISTEN ALTOS NIVELES DE AC'S, TANTO DE TIPO IGG COMO DE IGM, YA QUE LA RESPUESTA DE TIPO CELULAR ESTÁ DEPRIMIDA. (2,911,22,45,55). SIN EMBARGO, LA MAYORÍA DE LAS VECES PUEDE PRESENTARSE COMO UNA INFECCIÓN SUBCLÍNICA EN ESTE TIPO DE PACIENTES. (2)

2.5. MANIFESTACIONES CLÍNICAS.

LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LAS INFECCIONES POR CMV CONGÉNITA Y POST-NATAL SON MUY DIVERSAS, AMBAS PUEDEN VARIAR DESDE UN PROCESO ASINTOMÁTICO ACOMPAÑADO DE VIRURIA Y PRESENCIA DE AC'S ESPECÍFICOS, HASTA LA ENFERMEDAD GRAVE AMPLIAMENTE DISEMINADA, QUE AFECTA PRÁCTICAMENTE CUALQUIER ÓRGANO. SIN EMBARGO, LA GRAN MAYORÍA DE LAS INFECCIONES POR CMV NO SE HACEN EVIDENTES, AUNQUE LA SEVERIDAD DE LA ENFERMEDAD DEPENDE DE LA EDAD, MEDIO AMBIENTE, FORMA DE TRANSMISIÓN Y ESTADO INMUNOLÓGICO DE LOS INDIVIDUOS. (22)

INFECCIÓN CONGÉNITA.

SE HA REPORTADO QUE CERCA DEL 1% DE TODOS LOS RECIÉN NACIDOS ESTÁN INFECTADOS CONGÉNITAMENTE POR CMV (2). DE ESTOS, ALREDEDOR DEL 5% PRESENTAN LAS MANIFESTACIONES TÍPICAS DE LA ENFERMEDAD GRAVE POR INCLUSIÓN CITOMEGÁLICA GENERALIZADA, Y EL RESTO, EL 95%, NACEN CON UNA INFECCIÓN SUBCLÍNICA, PERO CRÓNICA. A PESAR DE QUE ESTOS NIÑOS CON INFECCIONES OCULTAS POR CMV ESTÁN BIÉN AL NACER, CORREN EL RIESGO DE PRESENTAR POSTERIOREMENTE, DEFICIENCIA EN SU DESARROLLO MENTAL, AUDITIVO Y SENSORIAL. (2,22)

LA ENFERMEDAD POR INCLUSIÓN CITOMEGÁLICA EN LOS RECIÉN NACIDOS, ESTÁ CARACTERIZADA POR LA INVOLUCRACIÓN DEL SISTEMA RETÍCULO ENDOTELIAL Y EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (SNC), CON O SIN DAÑO AUDITIVO Y OCULAR. LOS SIGNOS MÁS SOBRESALIENTES SON: HEPATOMEGALIA, ESPLENOMEGALIA, MICROCEFALIA, RETRASO MENTAL, TRASTORNOS MOTORES, ICTERICIA, ERUPCIÓN ---

PETEQUIAL, CORIORRETINITIS, CALCIFICACIONES CEREBRALES, ---
HIDROCEFALIA; ADEMÁS DE OTRAS AFECCIONES REPORTADAS POR ---
HANSHAW, EN ALGUNOS LACTANTES INFECTADOS POR CMV. TABLA 1
(22,50)

POR OTRO LADO, LOS DATOS DE LABORATORIO REPORTAN ANE--
MIA, TROMBOCITOPENIA (MENOS DE 100 000 PLACUETAS/MM³), LIN--
FOCITOSIS ATÍPICA, ELEVACIÓN DE LA ENZIMA TGO (TRANSAMINASA
GLUTÁMICO OXALACÉTICA); HIPERBILIRRUBINEMIA, EL LÍQUIDO CE--
FALORRAQUÍDEO MUESTRA PLEOCITOS Y AUMENTO EN LA CONCENTRA--
CIÓN DE PROTEÍNAS, Y EN EL SEDIMENTO DE LA ORINA SE PUEDEN
ENCONTRAR CÉLULAS CON CUERPOS DE INCLUSIÓN (2,15,22).

EN CUANTO A LA INFECCIÓN PERINATAL, LOS SIGNOS DE LA -
ENFERMEDAD Y LOS DATOS DE LABORATORIO SUELEN SER LOS MISMOS,
EXCEPTO LOS EFECTOS TERATOGENICOS QUE PUEDE OCASIONAR EL VI
RUS CUANDO INFECTA AL PRODUCTO EN FORMA CONGÉNITA. (2,50)

INFECCIÓN POST-NATAL.

LAS INFECCIONES POST-NATALES POR CMV PUEDEN PRESENTAR--
SE EN HUÉSPEDES NORMALES, EN PERSONAS POLITRANSFUNDIDAS Y -
EN PERSONAS SOMETIDAS A TERAPIA INMUNOSUPRESORA.

LA INFECCIÓN POST-NATAL POR CMV EN PERSONAS NORMALES -
PUEDE SER ASINTOMÁTICA Y PASAR INADVERTIDA. SIN EMBARGO, --
CUANDO LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS SE PRESENTAN AFECTAN --
PRINCIPALMENTE EL HÍGADO Y LOS PULMONES, Y VAN ACOMPAÑADAS --
DE UN SÍNDROME PARECIDO A LA MONONUCLEOSIS INFECCIOSA, EL -
CUAL ES CONSECUENCIA PRINCIPALMENTE DE UNA INFECCIÓN PRIMA--
RIA, SOBRE TODO EN PERSONAS ENTRE 15 A 66 AÑOS. EN ALGUNOS

MANIFESTACIÓN CLÍNICA	NÚMERO DE CASOS																
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
HEPATOMEGALIA	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
ESPLENOMEGALIA	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
MICROCEFALIA	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
RETRASO MENTAL	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
TRASTORNOS MOTORES	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
ICTERICIA	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
PETEQUIAS	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
CORIORETINITIS	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
CALCIFICACIONES CEREBRALES	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS EN 17 LACTANTES CON ENFERMEDAD POR INCLUSIÓN CITOMEGÁLICA. (22)

CASOS LA REACTIVACIÓN PUEDE DAR COMO RESULTADO UNA MONONUCLEOSIS, PERO MUCHO MENOS FRECUENTE QUE EN LA INFECCIÓN PRIMARIA. (2,14)

CLÁSICAMENTE LA INFECCIÓN SE CARACTERIZA POR MALESTAR GENERAL, MIALGIA, ANORMALIDADES EN LAS FUNCIONES DEL HÍGADO, LINFOCITOSIS, PERO CON PRUEBA NEGATIVA PARA ANTICUERPOS HETERÓFILOS, A DIFERENCIA DE LA CLÁSICA MONONUCLEOSIS CAUSADA POR EL VIRUS EPSTEIN-BARR (EB). EN LA MONONUCLEOSIS POR CMV, LOS SÍNTOMAS SON POCO RIGUROSOS Y LOS INDIVIDUOS ESTÁN APARENTEMENTE BIEN, SIN EMBARGO, EN UNA MINORÍA DE CASOS, LOS PACIENTES PUEDEN PARECER ENFERMOS, CON SÍNTOMAS BIÉN ESTABLECIDOS. EN ESTE CASO, EL CUADRO CLÍNICO ESTÁ DOMINADO POR FIEBRE, ACOMPAÑADA DE LINFOCITOSIS (MAYOR DE 5 000 CÉLULAS /MM³) CON EXCESO DE LINFOCITOS ATÍPICOS (CÉLULAS DOWNEY). RARAMENTE LA HEPATITIS CON ICTERICIA PUEDE DOMINAR EL CUADRO CLÍNICO, PERO CUANDO ESTA SE PRESENTA, LAS ENZIMAS DEL HÍGADO ESTÁN ELEVADAS, PERO EN MENOR GRADO QUE LO OBSERVADO DESPUÉS DE UNA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS. ADEMÁS, EL VIRUS SE HA PODIDO RECUPERAR DE BIOPSIAS DE HÍGADO EN DONDE SE HAN OBSERVADO CÉLULAS TÍPICAS DE INCLUSIÓN CITOMEGÁLICA, ASÍ COMO LEVES CAMBIOS INFLAMATORIOS CON MÍNIMA NECROSIS FOCAL QUE MUY RARA VEZ PROVOCA LA MUERTE. TAMBIÉN SE HAN OBSERVADO CIERTAS LINFOADENOPATÍAS QUE INVOLUCRAN LOS NÓDULOS CERVICALES Y AXIALES. OTROS SÍNTOMAS QUE CARACTERIZAN ESTA ENFERMEDAD SON: DOLOR FARÍNGEO, PERSISTENTE DOLOR DE CABEZA, ERUPCIÓN NO ESPECÍFICA EN EL TRONCO Y LAS EXTREMIDADES. (2,1522).

LAS COMPLICACIONES QUE MUY RARAMENTE SE PRESENTAN DURANTE EL CURSO DE LA ENFERMEDAD POR CMV INCLUYEN: NEUMONÍA, MIOCARDITIS, PERICARDITIS, INVOLUCRACIÓN DEL SNC (COMO EL SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ Y OTRAS FORMAS DE NEURITIS Y MIELITIS, ENCEFALITIS AGUDA Y CRÓNICA Y MENINGITIS AGUDA); PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA, ANEMIA HEMOLÍTICA Y RETINITIS. (2,40)

COMO CON LA HEPATITIS, ALGUNA DE ESTAS MANIFESTACIONES PUEDE DOMINAR EL CUADRO CLÍNICO Y PARECER COMO UNA ENTIDAD AISLADA, PERO MUY RARAMENTE LA INFECCIÓN PROVOCA LA MUERTE EN ESTE TIPO DE PERSONAS.

PERSONAS POLITRANSFUNDIDAS.

LAS INFECCIONES CAUSADAS POR CMV POR LA TRANSFUSIÓN DE SANGRE INFECTADA, SON RARAMENTE SINTOMÁTICAS EN RECEPTORES INMUNOLÓGICAMENTE COMPETENTES (4). LA INFECCIÓN POR CMV PUEDE CAUSAR UNA SIGNIFICANTE MORBILIDAD Y MORTALIDAD EN PACIENTES INMUNODEPRIMIDOS TRANSFUNDIDOS CON SANGRE COMPLETA O COMPONENTES DE LA SANGRE. PROBABLEMENTE LA TRANSFUSIÓN DE GRANDES VOLUMENES DE SANGRE JUEGA UN IMPORTANTE PAPEL EN LA TRANSMISIÓN DEL VIRUS EN PACIENTES POLITRANSFUNDIDOS CON LEUCEMIA, NEONATOS PREMATUROS, RECEPTORES DE ÓRGANOS Y PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGÍA. ALGUNOS ESTUDIOS HAN ASOCIADO FUERTEMENTE LA INFECCIÓN POR CMV, EN ESTOS PACIENTES, POR LA ADMINISTRACIÓN DE SANGRE DE DONADORES CON TÍTULOS ELEVADOS DE AC'S CONTRA CMV. (2,14,60)

DE ESTO PUEDE RESULTAR UNA INFECCIÓN PRIMARIA O REAC--

TIVADA CARACTERIZADA POR UNA MONONUCLEOSIS ESPONTÁNEA, CON BRUSCO AUMENTO DE FIEBRE, MALESTAR GENERAL Y ESPLENOMEGALIA (14). NO OBSTANTE, ES POCO RIGUROSA, Y PUEDE OCURRIR DE 1 A 2 SEMANAS DESPUÉS DE LA ADMINISTRACIÓN DE GRANDES VOLUMENES DE SANGRE. LAS COMPLICACIONES SON POCO FRECUENTES, PERO PUEDEN PRESENTARSE Y OCASIONAR LA MUERTE. (2,14).

HUÉSPEDES INMUNODEPRIMIDOS.

EN HUÉSPEDES INMUNODEPRIMIDOS LA MORBILIDAD Y LA MORTALIDAD ESTÁN INCREMENTADAS POR LA INFECCIÓN PRIMARIA POR CMV. AUNQUE MENOS FRECUENTES QUE LAS RECURRENTE LAS INFECCIONES PRIMARIAS SON MÁS VIRULENTAS. LAS POBLACIONES DE MAYOR RIESGO PARA ADQUIRIR UNA INFECCIÓN POR CMV SON AQUELLAS SOMETIDAS A QUIMIOTERAPIA (PERSONAS CON LEUCEMIA Ó CÁNCER, POR EJEMPLO) O QUE POR ALGUNA RAZÓN RECIBEN DROGAS INMUNOSUPRESORAS, ENTRE LOS QUE SE ENCUENTRAN LOS RECEPTORES DE TRASPLANTES DE ÓRGANOS. EL POCO NORMAL DE INFECCIÓN EN ESTOS PACIENTES ES LA INTRODUCCIÓN DEL ÓRGANO INFECTADO LAMENTE Y LA NECESIDAD DE TRANSFUSIONES DE SANGRE (2,11, 54). SIN EMBARGO, LA INFECCIÓN POR CMV PARECE SER UNA COMPLICACIÓN MUCHO MÁS MARCADA EN PERSONAS SOMETIDAS A TRASPLANTES RENALES.

LA SEVERIDAD DE LA ENFERMEDAD POR CMV ENTRE RECEPTORES DE TRASPLANTES RENALES DEPENDE DE MUCHOS FACTORES; APARTE DE LA TERAPIA INMUNOSUPRESORA, SE HA VISTO, QUE LA EDAD, EL SEXO, LA PRESENCIA DE DIABETES MELLITUS, LA ESPLENECTOMÍA EN LOS RECEPTORES, LA VALORACIÓN DE LIS AG'S DE HISTOCOMPA

TIBILIDAD; Y EL ESTADO INMUNE DE DONADORES COMO DE RECEPTORES CON RESPECTO A ESTE VIRUS, PREDISPONEN A LOS RECEPTORES DE TRASPLANTES RENALES A MANIFESTAR UNA INFECCIÓN POR CMV. DE TAL MANERA QUE NO TODAS LAS PERSONAS SOMETIDAS A TRASPLANTES Ó TERAPIA INMUNOSUPRESORA, DESENCADENAN UNA ENFERMEDAD LETAL; PERO SI PUEDEN PRESENTAR CIERTAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE UNA INFECCIÓN POR CMV. (27,40,41)

LA ENFERMEDAD EMPIEZA CON UN PERÍODO DE PROSTRACIÓN DURANTE VARIOS DÍAS, DURANTE ESTE PERÍODO LA MAYORÍA DE LOS PACIENTES PRESENTAN FIEBRE Y MALESTAR GENERAL (FATIGA, ESCALOFRÍOS, DOLOR DE CABEZA, DIARREA, DOLOR ABDOMINAL, ARTRALGIA, MIALGIA Y ANOREXIA). LA FIEBRE ES CONSIDERADO EL SÍNTOMA MÁS IMPORTANTE. (29,40,48)

EN ESTE TIPO DE PACIENTES, EL SÍNDROME PARECIDO A LA MONONUCLEOSIS TAMBIÉN ES COMÚN Y SE ACOMPAÑA POR HEPATOMEGALIA, ESPLENOMEGALIA, ANEMIA, NEUTROPENIA, TROMBOCITOPENIA, LINFOCITOSIS ATÍPICA, PERO MENOS PREDOMINANTE POR LOS RÉGIMENES DE INMUNOSUPRESIÓN, DE AHÍ QUE LA LEUCOPENIA SEA MÁS COMÚN QUE LA LEUCOCITOSIS. DESPUÉS DEL SÍNDROME DE MONONUCLEOSIS, LA NEUMONÍA ES LA MANIFESTACIÓN MÁS FRECUENTE DE LA ENFERMEDAD POR CMV; ESTA PUEDE ACOMPAÑARSE POR LA MONONUCLEOSIS O APARECER COMO UNA ENTIDAD AISLADA, LA FIEBRE Y LA DIFICULTAD PARA RESPIRAR SON LOS SÍNTOMAS QUE SE PRESENTAN. LA NEUMONÍA PUEDE RESOLVERSE ESPONTÁNEAMENTE O AVANZAR HACIA UNA MARCADA INSUFICIENCIA RESPIRATORIA Y PROVOCAR LA MUERTE, PRINCIPALMENTE CUANDO VA ACOMPAÑADA POR ALGUNAS BACTERIAS GRAM (-), HONGOS Y *PNEUMOCYSTIS CARINI*. (9,38,41,42)

OTROS ÓRGANOS INVOLUCRADOS DURANTE LA ENFERMEDAD POR CMV EN RECEPTORES DE TRASPLANTES RENALES SON: EL CORAZÓN, - CON ALGUNAS ANORMALIDADES CARDÍACAS (TAQUICARDIA Y MIOCARDITIS), EL PÁNCREAS, EL TRACTO GASTROINTESTINAL Y EL HÍGADO. SE HAN ENCONTRADO CUERPOS DE INCLUSIÓN CITOMEGÁLICA EN EL TEJIDO PANCREÁTICO, LO CUAL OCASIONA UNA MARCADA PANCREATITIS ACOMPAÑADA POR UN INCREMENTO DE AMILASA SÉRICA. EN EL TRACTO GASTROINTESTINAL SE HAN OBSERVADO CÉLULAS CITOMEGÁLICAS EN ÚLCERAS ESOFÁGICAS, DUDENALES Y ESTOMACALES, ESTAS SE MANIFIESTAN POR UN SANGRADO GASTROINTESTINAL FAVORECIDA POR LA FALTA DE PLACUETAS Y ALGUNAS COAGULOPATÍAS QUE PUEDEN PRESENTAR ESTOS PACIENTES. EL DETERIORO DE LA FUNCIÓN HEPÁTICA GENERALMENTE PROVOCA ELEVACIÓN DE LAS BILIRUBINAS (DIRECTA E INDIRECTA) Y LAS TRANSAMINASAS TGO (GLUTÁMICO OXALACÉTICA) Y TGP (GLUTÁMICO PIRÚVICA), ASOCIADAS CON HIPOFIBRINOGENIA Y PROLONGACIÓN DE LOS TIEMPOS DE PROTROMBINA Y TROMBOPLASTINA. (5,25,38,39)

POR OTRA PARTE, EL RIÑÓN ES EL ÓRGANO MÁS COMPROMETIDO, POR SI MISMO, Y POR TODO LO QUE IMPLICA UN TRASPLANTE DE ESTA NATURALEZ. LOS DATOS DE LABORATORIO REPORTAN: OLIGURIA O ANURIA, ACIDOSIS Y LEUCOCITURIA; LA DEPURACIÓN DE CREATININA ES MENOR DE 10 ML/MIN. Y EN EL SUEPO LOS NIVELES DE CREATININA SON A 2.0 MG/DL. ADEMÁS, LA ELIMINACIÓN DEL VIRUS POR LA ORINA PUEDE CAUSAR ALGUNAS GLOMERULOPATÍAS OCASIONADAS, PRINCIPALMENTE, POR LA FORMACIÓN DE COMPLEJOS INMUNES (CMV-AC'S ESPECÍFICOS). (20,25,43,53)

LAS BIOPSIAS DE RIÑÓN MUESTRAN CÉLULAS DE INCLUSIÓN CITOMEGÁLICAS, INFILTRACIÓN DE POLIMORFOS NUCLEARES Y DE---

PÓSITOS DE COMPLEMENTO. (55)

LA INFECCIÓN POR CMV PUEDE ACOMPAÑARSE TAMBIÉN POR ---
ALGUNAS INFECCIONES POR BACTERIAS GRAM (-) Y TAMBIÉN ---
POR MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS. (31,40)

2.6. EPIDEMIOLOGÍA.

LOS HUMANOS SON EL ÚNICO RESERVORIO DEL CMV HUMANO, -- LA TRANSMISIÓN OCURRE EN FORMA DIRECTA O INDIRECTA DE PERSONA A PERSONA, POR MEDIO DE LAS SECRECIONES ANTES MENCIONADAS Ó POR TRASPLANTES DE ÓRGANOS Y TRANSFUSIONES SANGUÍNEAS. LA DISEMINACIÓN DEL VIRUS HA AUMENTADO POR LA COMUNICACIÓN QUE EXISTE EN GRANDES POBLACIONES INFECTADAS, YA QUE LA SECRECIÓN DEL VIRUS ES ABUNDANTE Y PUEDE PERSISTIR HASTA POR VARIOS AÑOS. (2,21)

LAS INFECCIONES POR CMV SON ENDÉMICAS MÁS QUE EPIDÉMICAS Y PUEDEN PRESENTARSE TODO EL AÑO. SE HAN SEÑALADO CASOS EN EUROPA, ASIA, ESTADOS UNIDOS, SUDAMÉRICA Y AFRICA. EL CLIMA NO PARECE TENER EFECTO SOBRE EL ÍNDICE DE INFECCIONES. SIN EMBARGO, LOS FACTORES SOCIOECONÓMICOS, LA EDAD, EL SEXO Y EL ESTADO INMUNE DE LAS PERSONAS PREDISPONEN A ALTOS ÍNDICES DE INFECCIONES TANTO INTRAUTERINAS COMO EXTRAUTERINAS (2). EN GENERAL, LA INFECCIÓN ES ADQUIRIDA EN LA EDAD TEMPRANA POR NIÑOS QUE VIVEN EN CONDICIONES POCO HIGIÉNICAS, DE HACINAMIENTO, LUGARES POBRES, INSTITUCIONES PARA NIÑOS CON RETRASO MENTAL Y EN ALGUNAS GUARDEERIAS; ADEMÁS DE LOS NIÑOS QUE ADQUIEREN LA INFECCIÓN EN FORMA CONGÉNITA Y PERINATAL. TAMBIÉN SE HAN RECONOCIDO INFECCIONES AISLADAS, ASÍ COMO ÁREAS DE POBLACIONES DE MEDIANOS Y ALTOS INGRESOS, NO IMPORTANDO LAS PRÁCTICAS DE HIGIENE. (22,50)

LAS INFECCIONES PRIMARIAS COMO RECURRENTES POR CMV ESTÁN BIÉN DEFINIDAS EN LAS DISTINTAS POBLACIONES SUSCEPTIBLES DE ADQUIRIRLAS Y REPORTAN LOS SIGUIENTES DATOS EPIDEMIO--

MIOLÓGICOS:

- A) TRANSMISIÓN CONGÉNITA. SE CALCULA QUE ENTRE EL 0,5 Y ---
2,2% (\bar{x} = 1%) DE LA POBLACIÓN INFANTIL ES INFECTADA IN-
ÚTERO. (2,13)
- B) EN MUJERES EMBARAZADAS. EN MUJERES SUSCEPTIBLES EN ----
EDAD DE GESTACIÓN LA INFECCIÓN PRIMARIA TIENE UN INTER-
VALO DE 0,7 A 4% (\bar{x} = 2%), PERO LAS SECRECIONES CERVICA-
LES REPORTAN, EN PROMEDIO, UN 9%. (50)
- C) EN MUJERES DESPUÉS DEL PARTO. DESPUÉS DEL PARTO, EL SE-
NO ES EL SITIO MÁS COMÚN DE LA REACTIVACIÓN, APROXIMADA-
MENTE EL 30% DE LAS MUJERES EXCRETA EL VIRUS EN LECHE --
MATERNA, PRINCIPALMENTE DURANTE EL 20. Y 40. MES DESPUÉS
DEL PARTO, POR LO CUAL DE UN 8 HASTA UN 60% DE LOS LAC-
TANTES PUEDE RESULTAR INFECTADO. (13)
- D) DURANTE LA NIÑEZ. SE CALCULA QUE EL 80% DE LOS NIÑOS --
ESTÁN INFECTADOS ANTES DE LLEGAR A LA PUBERTAD, PERO ---
ESTA FRECUENCIA AUMENTA EN LA ETAPA ADULTA DEBIDO A LA
PROMISCUIDAD ESPECIALMENTE ENTRE HOMBRES HOMOSEXUALES. -
(2,21)
- E) EN PERSONAS POLITRANSFUNDIDAS. LAS MÚLTIPLES TRANSFU-
SIONES DE SANGRE TAMBIÉN ESTÁN ASOCIADAS CON EL RIESGO -
DE ADQUIRIR UNA INFECCIÓN PRIMARIA POR CMV (60). ANTE-
RIORMENTE LAS INFECCIONES POST-TRANSFUSIÓN SE PRESENTA-
BAN ENTRE UN 9 Y UN 59%, DATOS RECIENTES REPORTAN QUE LA
SEROCONVERSIÓN ASOCIADA CON LAS TRANSFUSIONES SE HA REDU-
CIDO, EN PROMEDIO, A 1%. SIN EMBARGO, ESTO TAMBIÉN DE-
PENDE DE LA CANTIDAD DE SANGRE ADMINISTRADA, ASÍ COMO DE
LOS DONADORES SEROPositivos Y DEL ESTADO INMUNE DE LAS -

PERSONAS EN LAS QUE EL RIESGO DE ADQUIRIR UNA INFECCIÓN ACTIVA POR CMV PUEDE SER MAYOR. (4,12)

- F) EN PACIENTES INMUNOCOMPROMETIDOS. LA FRECUENCIA DE INFECCIONES POR CMV EN ESTE TIPO DE PACIENTES ES MUY VARIABLE. EN POBLACIONES QUE PRESENTAN EL "SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA" (SIDA) LAS INFECCIONES POR CMV ABARCAN DE UN 90 A 100%. (2,31,40,44)

EN RECEPTORES DE TRASPLANTES RENALES DEL 43 AL 90% DE LOS PACIENTES PUEDEN PRESENTAR UNA INFECCIÓN PRIMARIA O RECURRENTE. DE ESTA MANERA, LOS DATOS REPORTADOS EN ESTUDIOS REALIZADOS EN DIFERENTES UNIDADES DE TRASPLANTE REPORTAN ÍNDICES MUY DIVERSOS. (2,25,40)

OTRO TIPO DE PACIENTES INMUNOCOMPROMETIDOS SON AQUELLOS QUE PRESENTAN CÁNCER O LEUCEMIA EN DONDE LOS ÍNDICES DE INFECCIÓN NO ESTÁN BIÉN DEFINIDOS, PERO SI SE HAN OBSERVADO INFECCIONES POR CMV. (40)

2.7. DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO.

LA MEJOR FORMA DE DIAGNOSTICAR UNA INFECCIÓN POR CMV ES AISLANDO EL VIRUS. EL CMV PUEDE SER AISLADO DE MUESTRAS DE ORINA, RASPAO FARÍNGEO, SECRECIONES VAGINALES Y URETRALES, BIOPSIAS DE HÍGADO, ADENOIDES, RIÑONES, PULMÓN Y LEUCOCITOS DE SANGRE PERIFÉRICA, MEDIANTE SU INOCULACIÓN EN CULTIVOS DE FIBROBLASTOS HUMANOS. LAS CÉLULAS DE FIBROBLASTOS HUMANOS SON EL MEJOR SOPORTE PARA EL CRECIMIENTO DE LOS CMV Y SON LAS USADAS, POR TANTO, PARA SU DIAGNÓSTICO. (15,24,26)

EL CMV NO CRECE EN CÉLULAS ESTÁNDAR DE LABORATORIO, TALES COMO HELLA, HEP-2 O CÉLULAS DE RIÑÓN DE MONO. LOS CULTIVOS DE FIBROBLASTOS ACEPTABLES INCLUYEN AQUELLOS PREPARADOS DE TEJIDOS DE EMBRIÓN HUMANO O DE PREPUCIO Y CEPAS DE CÉLULAS DIPLOIDES DE PULMÓN FETAL HUMANO, CON PASES SERIADOS COMO WI-38; MRC-5 O IMR-90 (24). SIN EMBARGO, CON EL VIRUS SOLAMENTE AISLADO NO SE PUEDE DISTINGUIR LA INFECCIÓN PRIMARIA DE LAS INFECCIONES REACTIVADAS O LAS REINFECCIONES, ADEMÁS SON SISTEMAS DEMASIADO LENTOS. LA DETECCIÓN DE LA SEROCONVERSIÓN; LLEMOS SEROCONVERSIÓN AL PASO DE LA AUSENCIA DE AC'S EN LA PRIMERA LECTURA DE UNA MUESTRA DE SUERO A LA PRESENCIA DE ESTOS EN UNA SEGUNDA MUESTRA DESPUÉS DE UN TIEMPO DETERMINADO; PRINCIPALMENTE EN AQUELLAS PERSONAS INMUNODEPRIMIDAS O EN RECEPTORES DE TRASPLANTES RENALES Y LA VALORACIÓN GENERAL DE AC'S, ES UNA HERRAMIENTA MÁS PARA CONFIRMAR EL DIAGNÓSTICO DE CUALQUIERA DE LAS INFECCIONES CAUSADAS POR CMV. (2,33,26,37,63)

MUCHAS TÉCNICAS SEROLÓGICAS CONFIABLES PARA DETECTAR LA PRESENCIA DE AC'S DE TIPO IGM E IGG ESPECÍFICOS CONTRA CMV HAN SIDO EMPLEADAS, ENTRE LAS QUE SE INCLUYEN: FIJACIÓN DE COMPLEMENTO (FC'), MÉTODOS POR INMUNOFLUORESCENCIA (IF), HEMAGLUTINACIÓN INDIRECTA (IHA), AGLUTINACIÓN CON LATEX (LA) Y MÁS RECIENTEMENTE POR RADIOINMUNENSAYO (RIA) Y ENSAYO INMUNENZIMÁTICO (ELISA). (2,29,34,36,37,47,63)

LA PRUEBA DEL INMUNOANÁLISIS ENZIMÁTICO (ELISA) FUE PROPUESTO POR PRIMERA VEZ POR VAN WEEMEN Y SCHUURS (1971) Y ENGVALL Y PERLMAN (1971). (19)

EL PRINCIPIO DE ESTA PRUEBA ES QUE EL ANTÍGENO O EL ANTICUERPO SE ADHIEREN A UNA FASE SÓLIDA DONDE SE LLEVA A CABO LA REACCIÓN ANTÍGENO-ANTICUERPO, PONIÉNDOSE DE MANIFIESTO MEDIANTE UNA REACCIÓN ENZIMÁTICA, EN DONDE LA ENZIMA PUEDE UNIRSE AL ANTÍGENO O A UN ANTICUERPO. A SU VEZ LA ENZIMA UTILIZA UN SUSTRATO QUE AL HIDROLIZARSE PRODUCE UN COLOR, EL CUAL PUEDE MEDIRSE VISUAL O COLORIMÉTRICAMENTE Y ES PROPORCIONAL A LA CANTIDAD DE UNIONES Ag-Ac. (19,57)

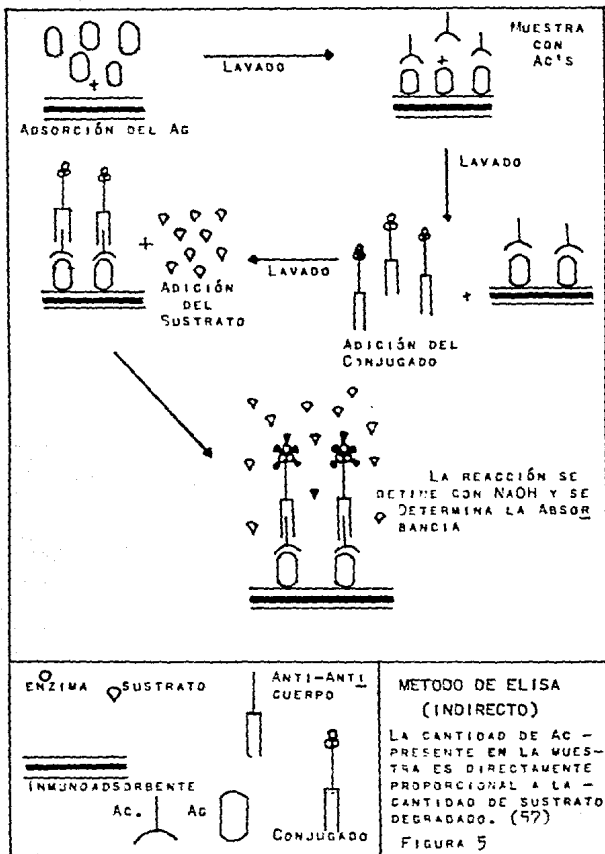
LA VENTAJA DE ESTE ENSAYO ES QUE, POR UNA PARTE, USA REACTANTES ESTABLES CON ALTO PERÍODO DE VIDA Y EQUIPO SIMPLE Y, POR LA OTRA, SE PUEDE AUTOMATIZAR O EMPLEAR EQUIPO MUY COMPLEJO; SIN EMBARGO RESULTA UNA PRUEBA CON ALTA SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD. (19,56)

EN LA ACTUALIDAD EXISTEN DIFERENTES SISTEMAS DE "ELISA" QUE SE HAN DISEÑADO PARA LA DETERMINACIÓN DE GRAN VARIEDAD

DE ANTÍGENOS Y ANTICUERPOS PRINCIPALMENTE. LOS MÁS USADOS SON EL MÉTODO INDIRECTO, PARA MEDIR AC'S ESPECÍFICOS CONTRA UN AG Y EL MÉTODO DE DOBLE ANTICUERPO O DE SANDWICH, QUE SE UTILIZA PARA MEDIR ANTÍGENOS EMPLEANDO AC'S ESPECÍFICOS. -- (19,56,57)

LA DETERMINACIÓN DE ANTICUERPOS CONTRA CMV DE CLASES - IGM E IGG SE PUEDE REALIZAR POR EL MÉTODO INDIRECTO, EL CUAL SIGUE LA METODOLOGÍA ESQUEMATIZADA EN LA FIGURA 5.

OTRAS FORMAS PARA DETECTAR LAS INFECCIONES POR CMV SON LA MICROSCOPIA ELECTRÓNICA Y LA OBTENCIÓN Y UTILIZACIÓN DE ANTICUERPOS MONOCLONALES (18,32). SIN EMBARGO, HOY EN DÍA EL USO DE ENZIMAS DE RESTRICCIÓN (ENDONUCLEASAS) Y LA HIBRIDACIÓN IN-SITU DE DNA PARA CARACTERIZAR EL GENOMA VIRAL DE CMV, HAN SIDO PARTICULARMENTE EMPLEADAS EN ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS, Y PARA DISTINGUIR UNA INFECCIÓN REACTIVADA DE UNA REINFECCIÓN, PRINCIPALMENTE POR LA RAPIDEZ CON LA QUE SE OBTIENEN BUENOS RESULTADOS. (28,32)



2.3. TRATAMIENTO Y PROFILAXIS.

LAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS HAN SIDO UN CONSTANTE --- PROBLEMA ENTRE RECEPTORES DE TRASPLANTES RENALES. LOS VI---RUS, PRINCIPALMENTE AQUELLOS QUE CAUSAN INFECCIONES PERSIS---TENTES LATENTES, COMO CMV, SON LOS PATÓGENOS MÁS IMPORTAN---TES ASOCIADOS EN LA MORBILIDAD Y MORTALIDAD DE ESTE TIPO DE PACIENTES (40). DEBIDO A ESTO, DIFERENTES AGENTES ANTIVIRA---LES HAN SIDO USADOS EN UN INTENTO PARA ESTABLECER EL TRATA---MIENTO DE LA ENFERMEDAD CITOMEGÁLICA, NO SÓLO EN AQUELLAS --- PERSONAS SOMETIDAS A TRASPLANTES DE ÓRGANOS, SINO TAMBIÉN --- PARA TODAS AQUELLAS SUSCEPTIBLES DE ADQUIRIR UNA INFECCIÓN POR CMV (38,42).

LOS DIFERENTES AGENTES ANTIVIRALES PROPUESTOS PARA EL TRATAMIENTO DE CMV INCLUYEN: EL INTERFERÓN DE LEUCOCITOS --- (INTERFERÓN ALFA), ESTIMULADORES DEL INTERFERÓN, FACTOR DE TRANSFERENCIA Y ANÁLOGOS DE BASES [1000DIOXIUridina (IDU), FLUOROCEDOXIUridina (FUDR), ARABINÓSIDO DE CITOSINA (ARA-C), ARABINÓSIDO DE ADENINA (ARA-A), ACICLOVIR (ACV) Y UN NUEVO FÁRMACO, GANCICLOVIR (PREVIAMENTE LLAMADO EN B759U Y TAM---BIÉN CONOCIDO COMO DIIHROXI-PROPOXIVETIL)] (2,34). ESTAS --- DROGAS, ANÁLOGOS DE BASES, INHIBEN LA REPLICACIÓN DEL ÁCIDO NUCLEICO (DNA) MEDIANTE LA INHIBICIÓN DE LAS ENZIMAS CELU---LARES, LO MISMO QUE LAS CODIFICADAS POR EL VIRUS, COMO LA --- DNA-POLIMERASA; OTROS ANÁLOGOS DE BASES SE PUEDEN INCORPO---RAR EN EL ÁCIDO NUCLEICO Y BLOQUEAR SU SÍNTESIS POSTERIOR O ALTERAR SU FUNCIÓN (41). SIN EMBARGO, MUCHAS VECES ESTAS --- DROGAS PUEDEN TENER UN EFECTO TÓXICO SOBRE LAS CÉLULAS DEL

HUÉSPED, YA SEA SEVERO O POCO RIGUROSO, DEPENDIENDO DE LA DOSIS Y EL COMPUESTO EMPLEADO, ASÍ COMO DE LA REACCIÓN DE CADA PERSONA. POR EJEMPLO, SE HA VISTO QUE EL IDU, FURD, ARA-A Y ARA-C TUVIERON EFECTOS TÓXICOS EN RECEPTORES DE TRASPLANTES RENALES CON DEFECTO EN LA FUNCIÓN RENAL (2,30). ASÍ MISMO, LA ADMINISTRACIÓN DE INTERFERÓN EN COMBINACIÓN CON VIDARAVINA (ARA-A) HA MOSTRADO EFECTOS NEURÓTÓXICOS, NEUTROPENIA Y SUPRESIÓN EN GENERAL DE LA MÉDULA ÓSEA EN PACIENTES SOMETIDOS A TRASPLANTES DE MÉDULA. (30)

POR OTRA PARTE, SE HA OBSERVADO QUE LA ADMINISTRACIÓN DE ALTAS DOSIS, SÓLO DE INTERFERÓN, REDUCE LA OCURRENCIA DE LA ENFERMEDAD SEVERA, ASÍ COMO LA REACTIVACIÓN DE CMV EN RECEPTORES DE TRASPLANTES RENALES, EN MUJERES EMBARAZADAS Y EN GENERAL EN AQUELLAS PERSONAS INMUNODEPRIMIDAS. (59)

EL INTERFERÓN SE FIJA A RECEPTORES ESPECÍFICOS DE LAS CÉLULAS INFECTADAS POR EL VIRUS, PROVOCANDO LA SÍNTESIS DE DIFERENTES ENZIMAS BÁSICAS, PARA DESARROLLAR UN ESTADO ANTIVIRAL, LO QUE PROVOCA LA DEGRADACIÓN DEL RNA MENSAJERO E INHIBE LA SÍNTESIS DE PROTEÍNAS. LA SÍNTESIS PROTEICA ES INHIBIDA EN FORMA INDIRECTA POR LA DEGRADACIÓN DEL RNA MENSAJERO Y TAMBIÉN DIRECTAMENTE, A TRAVÉS DE LA INDUCCIÓN DEL INTERFERÓN DE UNA PROTEÍNA DINASA QUE FOSFORILA EL FACTOR DE ELONGACIÓN (E2), EL CUAL ES IMPORTANTE EN EL PROCESO DE TRADUCCIÓN; SU INACTIVACIÓN POR FOSFORILACIÓN DETIENE LA SÍNTESIS DE PROTEÍNAS. (53)

LAS DOSIS DE INTERFERÓN REPORTADAS EN RECEPTORES DE TRASPLANTES RENALES PARA ESTE FIN TERAPÉUTICO SON 3×10^3 U,

3 VECES POR SEMANA, DURANTE 6 SEMANAS Y 2 VECES A LA SEMANA POR 8 SEMANAS DESPUÉS DEL MISMO, PARA ACOMPLETAR $10^2 \times 10^6$ U EN TOTAL. (2)

OTRAS FORMAS DE PROFILAXIS QUE SE HAN EMPLEA CONTRA --- LAS INFECCIONES POR CMV INCLUYEN LA INMUNIZACIÓN CON SUEROS HIPERINMUNES, GLOBULINA PLASMÁTICA Y LA APLICACIÓN DE DOS - VACUNAS DE VIRUS VIVOS ATENUADOS: UNA ELABORADA CON LA CEPA AD-169 ADAPTADA PARA ESTE FIN EN EL LABORATORIO Y UTILIZADA POR PRIMERA VEZ EN INGLATERRA Y LA OTRA, LA VACUNA "TOWNE", OBTENIDA POR PASES EN CULTIVO CELULAR A UN CMV SILVESTRE, - AISLADO DE UN NIÑO INFECTADO CONGÉNITAMENTE. AMBAS VACUNAS, SE HA OBSERVADO, SON INMUNOGÉNICAS, AUNQUE POCO MENOS EN -- PERSONAS INMUNODEPRIVIDAS Y LIBRES DE EFECTOS COLATERALES, PRINCIPALMENTE PORQUE NO SE HA DETECTADO LA REACTIVACIÓN -- DEL VIRUS VACUNAL EN HUÉSPEDES NORMALES, NI EN RECEPTORES - DE TRASPLANTES RENALES Ó ALGUNA INFECCIÓN INTRAUTERINA DES- PUÉS DE LA VACUNACIÓN: A CAMBIO PUEDE PROTEGER CONTRA LA -- OCURRENCIA DE LA ENFERMEDAD SEVERA, ASOCIADA CON LA INFECC- IÓN PRIMARIA, QUIZAS DEBIDO A LOS NIVELES DE AC'S DETECTA- DOS DESPUÉS DE LA VACUNACIÓN, SOBRE TODO EN INDIVIDUOS SA-- MOS. (10,17,35,38,42,59)

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

PESE A RECIENTES INVESTIGACIONES REALIZADAS PRINCIPALMENTE EN LOS ESTADOS UNIDOS, EN MÉXICO Poca IMPORTANCIA SE LE HA DADO A LOS PROBLEMAS OCASIONADOS POR EL VIRUS DE CMV ENTRE LOS RECEPTORES DE TRASPLANTES RENALES. SIN EMBARGO, HOY EN DÍA ES CADA VEZ MÁS GRANDE EL NÚMERO DE PERSONAS QUE REQUIEREN DE UN TRASPLANTE DE RIÑÓN QUE LES PERMITA REINCORPORARSE A SUS ACTIVIDADES NORMALES Y QUE, ADEMÁS, SU IMPLANTACIÓN SE REALICE SIN LAS COMPLICACIONES QUE PUEDAN PROVOCAR EL RECHAZO DEL ÓRGANO TRASPLANTADO. TALES COMPLICACIONES PUEDEN SER OCASIONADAS POR ESTE VIRUS, DE AHÍ QUE SE PROPONGA LA EVALUACIÓN DEL ESTADO INMUNE DE ESTOS PACIENTES CON RESPECTO A LOS CMV PARA EVITAR SU MANIFESTACIÓN O INTERFERENCIA EN EL ÉXITO DE LOS TRASPLANTES RENALES.

IV. OBJETIVO.

EVALUAR LOS ANTICUERPOS (AC'S) DE TIPO IGM E IGG ESPECÍFICOS CONTRA CITOMEGALOVIRUS (C:V) POR MEDIO DE UN ENSAYO INMUNENZIMÁTICO (ELISA), EN DONADORES Y RECEPTORES DE --- TRASPLANTES RENALES, ANTES Y DESPUÉS DE LA INTERVENCIÓN --- QUIRÚRGICA, PARA CONTRIBUIR A EVITAR EL RECHAZO DE TIPO INFECCIOSO.

V. MATERIAL Y METODOS.

MATERIAL:

A) MATERIAL BIOLÓGICO:

1. MUESTRAS:

SE TRABAJÓ CON UN TOTAL DE 72 MUESTRAS DE SUERO, DE LAS CUALES 17 CORRESPONDIERON A LOS DONADORES DE RIÑÓN, 17 A LOS DONADORES DE SANGRE, 19 A LOS RECEPTORES DE RIÑÓN Y 19 A LOS MISMOS RECEPTORES, PERO DESPUÉS DE LA INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA, EN UN PERÍODO COMPRENDIDO ENTRE OCTUBRE DE 1987 Y MAYO DE 1989, EN EL HOSPITAL GENERAL DEL CENTRO MÉDICO -- "LA RAZA".

OBTENCIÓN DE LA MUESTRA:

LAS MUESTRAS FUERON OBTENIDAS POR PUNCIÓN VENOSA, APROXIMADAMENTE 5 ML, EN CONDICIONES DE ESTERILIDAD Y CENTRIFUGADAS HASTA LA OBTENCIÓN DEL SUERO, EL CUAL FUE ALMACENADO A UNA TEMPERATURA DE -20°C HASTA SU UTILIZACIÓN.

B) REACTIVOS:

1. EQUIPO COMERCIAL "BEHRING"(ENZYGNOST-CMV).

1.1. PLACAS DE MICROTITULACIÓN. COMPUESTAS POR SEIS BANDAS REMOVIBLES, LAS CUALES TIENEN 2 X 8 POZOS REACTIVOS, UNA DE LAS FILERAS ESTÁ CUBIERTA CON AG Y LA OTRA CON AG CONTROL NEGATIVO. EL ANTÍGENO ES OBTENIDO DE FIBROBLASTOS DE PULMÓN HUMANO, INFECTADOS Y NO INFECTADOS -- RESPECTIVAMENTE CON CMV.

1.2. SUERO CONTROL POSITIVO DE CMV. EL SUERO ES OBTENIDO DE DONADORES HUMANOS CON ALTOS TÍTULOS DE AC'S PARA CMV. ADÉMÁS DEBEN DE SER NEGATIVOS PARA LA PRUEBA DE HEPATITIS. SIN EMBARGO TODAS LAS MUESTRAS DE SUERO HUMANO PUEDEN SER CONSIDERADAS COMO POTENCIALMENTE INFECCIOSAS Y DEBEN SER MANEJADAS CON ABSOLUTO CUIDADO.

1.3. CONJUGADOS:

ANTI-IGG HUMANA UNIDA A LA ENZIMA FOSFATASA ALCALINA.
ANTI-IGM HUMANA UNIDA A LA ENZIMA FOSFATASA ALCALINA.
ELABORADOS MEDIANTE ACOPLAMIENTO DE FOSFATASA ALCALINA (FA) CON ALTOS TÍTULOS DE AC'S DE CONEJO.

1.4. TABLETAS SUBSTRATO-FA

TABLETAS DE P-NITROFENILFOSFATO (PNPP).
LA SOLUCIÓN DEL SUBSTRATO SE PREPARA DISOLVIENDO DOS TABLETAS EN 10 ML DE AMORTIGUADOR DE SUBSTRATO-FA.

1.5. AMORTIGUADOR DEL SUBSTRATO-FA.

PH = 9.8

REACTIVO:

CLORURO DE MAGNESIO (HIDRATADO)	0.1 GR.
DIETANOLAMINA	100.0 ML.
AZIDA DE SODIO	0.2 GR.
AGUA DESTILADA CBP	1000.0 ML.

1.6. AMORTIGUADOR DE DILUCIÓN-FA.

SOLUCIÓN AMORTIGUADORA DE FOSFATOS PARA LA DILUCIÓN DE LAS MUESTRAS DE SUERO Y LOS CONJUGADOS ENZIMÁTICOS. LA PREPARACIÓN DE ESTA SOLUCIÓN SE PUEDE HACER DE LA SIGUIENTE MANERA:

PH = 7.0 - 7.2

REACTIVO:

CLORURO DE SODIO	8.0 GR.
FOSFATO DE SODIO DIBÁSICO	1.15 GR.
FOSFATO DE POTASIO	0.2 GR.
CLORURO DE POTASIO	0.2 GR.
AZIDA DE SODIO	0.2 GR.
TWEEN-20	0.5 ML.
AGUA DESTILADA CBP	1000.0 ML.

1.7. SOLUCIÓN DE LAVADOS-FA.

REACTIVO:

TWEEN-20	10.0 ML.
AMORTIGUADOR DE FOSFATOS (PBS) 20X CBP.	1000.0 ML.

AMORTIGUADOR DE FOSFATOS (PBS) 20X

CLORURO DE SODIO	150.0 GR.
CLORURO DE POTASIO	4.0 GR.
FOSFATO DE SODIO DIBÁSICO	18.0 GR.
FOSFATO DE POTASIO	2.1 GR.

1.8. SOLUCIÓN PARADORA-FA (NAOH 2N)

REACTIVO:

HIDRÓXIDO DE SODIO	8.0 GR.
AGUA DESTILADA CBP	100.0 ML.

PRUEBA DE ELISA.

METODOLOGÍA.

1. PREPARACIÓN DE LOS REACTIVOS. LOS CUALES PUEDEN DEJARSE A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA SU UTILIZACIÓN.
2. LAS PLACAS DE PRUEBA SE SACAN DEL PAQUETE, SE ROTULAN Y SE DEJAN A TEMPERATURA DE +20 A 25°C POR 5 MINUTOS.
3. RECONSTITUIR EL SUERO CONTROL POSITIVO LIOFILIZADO CON EL AMORTIGUADOR DE DILUCIÓN-FA, SEGÚN LAS INDICACIONES DEL MARBETE, PARA OBTENER UNA DILUCIÓN 1:5.
4. DILUIR EL SUERO CONTROL POSITIVO (1:5) COMO SE INDICA EN LA FIGURA 6.
5. DILUCIÓN DE LOS SUEROS PROBLEMA:
 - A) PARA LA DETERMINACIÓN DE AC'S DE TIPO IgG, ADICIONAR 0.02 ML DE SUERO PROBLEMA A 1.0 ML. DE SOLUCIÓN AMORTIGUADORA DE DILUCIÓN-FA, PARA OBTENER UNA DILUCIÓN 1:51. EL SUERO PROBLEMA DEBE SER ANTES DESCOMPLEMENTADO A 56°C POR 30 MINUTOS. FIGURA 7.
6. ADICIONAR 0.15 ML. DE SOLUCIÓN AMORTIGUADORA DE DILUCIÓN FA PARA DETERMINAR AC'S IgG Y 0.1 ML PARA IgM. SI EL SUERO PARA DETERMINAR AC'S IgM ES DILUIDO 1:42 DIRECTAMENTE, SE DEBE ELIMINAR ESTE PASO.
7. ADICIONAR A LOS POZOS CON Ig M AC CONTROL NEGATIVO LOS SUEROS PROBLEMA DILUIDOS.

- A) SI SE DETECTAN AC'S DE TIPO IGG COLOCAR 0.05 ML. DE SUE--
RO PROBLEMA (1:51) DENTRO DE CADA POZO CON AG Y AG ---
CONTROL NEGATIVO, CON LO CUAL SE OBTUVO UNA DILU---
CIÓN FINAL DE 1:204. FIGURA 7.
- B) SI SE DETECTAN AC'S DE TIPO IGM COLOCAR 0.1 ML. DE SUE--
RO PROBLEMA (1:21) DENTRO DE CADA POZO CON AG Y AG ---
CONTROL NEGATIVO, PARA OBTENER LA DILUCIÓN FINAL DE --
1:42, O SIÉN, COLOCAR 0.2 ML. DE MUESTRA PROBLEMA DI--
LUIDA 1:42 A CADA POZO, SEGÚN SEA EL CASO.
FIGURA 7
8. INCUBAR LAS PLACAS POR UNA HORA EN CÁMARA HÚMEDA A 37°C.
9. SUCCIONAR LAS DILUCIONES DEL SUERO, Y COLOCAR POR LO ME--
NOS 0.2 ML. DE SOLUCIÓN LAVADORA A CADA POZO. DESPUÉS DE
1 A 2 MINUTOS SUCCIONAR LA SOLUCIÓN.
ES NECESARIO REPETIR ESTE PROCESO DE LAVADO 2 VECES.
10. ADICIONAR 0.05 ML. DE LA ENZIMA CONJUGADA A CADA POZO, -
E INCUBAR NUEVAMENTE LA PLACA POR 1 HORA EN CÁMARA HÚME--
DA A 37°C.
11. SUCCIONAR LA SOLUCIÓN DE ENZIMA CONJUGADA Y LAVAR LOS --
POZOS DE REACCIÓN COMO SE INDICA EN EL PASO 9. ADICIO--
NAR 0.1 ML. DE LA SOLUCIÓN DE SUSTRATO A CADA POZO E ---
INCUBAR A 420 - 25°C POR 45 MINUTOS O A 37°C POR 30 MI--
NUTOS EN CÁMARA HÚMEDA.
12. ADICIONAR 0.05 ML. DE NaOH 2N PARA DETENER LA REACCIÓN -
ENZIMÁTICA.

13. INTERPRETACIÓN DE LA PRUEBA. LOS RESULTADOS SON VALIDOS SI EL SUERO CONTROL POSITIVO DA UNA REACCIÓN POSITIVA -- EN LA PRUEBA DE DILUCIÓN, ES DECIR EXHIBE UN COLOR VERDE AMARILLO δ POR LA DIFERENCIA DE ABSORBANCIAS ENTRE LOS -- POZOS QUE CONTIENEN AG Y AG CONTROL NEGATIVO. DE ESTA -- MANERA LA CANTIDAD DEGRADADA DE SUBSTRATO ES DIRECTAMENTE PROPORCIONAL A LA CANTIDAD DE ANTICUERPOS PRESENTES -- EN EL SUERO.

14. LECTURA DE LA REACCIÓN. LAS LECTURAS PUEDEN REALIZARSE EN DOS FORMAS:

A) VISUAL. UNA REACCIÓN POSITIVA ESTÁ PRESENTE CUANDO -- LA INTENSIDAD DE COLOR (VERDE-AMARILLO) EN EL POZO -- CON AG ES MAYOR QUE LA CORRESPONDIENTE AL POZO DEL -- AG CONTROL (-). DE ESTE MODO, EL SUERO CONTROL POSITIVO SIRVE COMO CRITERIO DE COMPARACIÓN EN LAS LECTURAS.

B) FOTOMÉTRICAMENTE. LAS LECTURAS DEBEN REALIZARSE A -- UNA LONGITUD DE ONDA DE 405 m μ . EL VALOR DE UNA --- REACCIÓN POSITIVA ES LA DIFERENCIA ENTRE LA LECTURA DE ABSORBANCIA DEL POZO QUE CONTIENE AG MENOS LA --- ABSORBANCIA DEL POZO QUE CONTIENE AG CONTROL NEGATIVO.

$$(A_G - A_{G(-)}) \geq 0.2 = \text{Abs.}$$

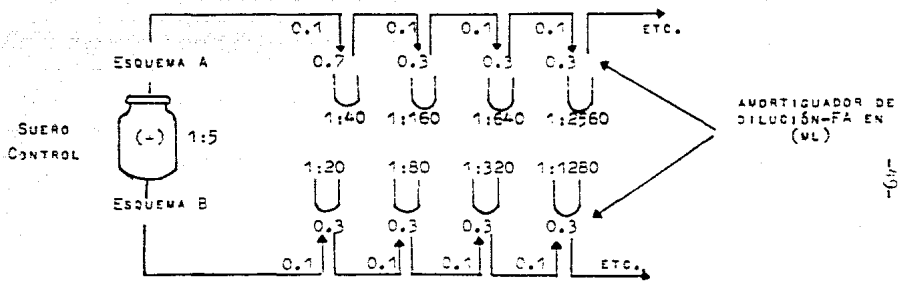


FIGURA 6 . DILUCIÓN DEL SUERO CONTROL (+).

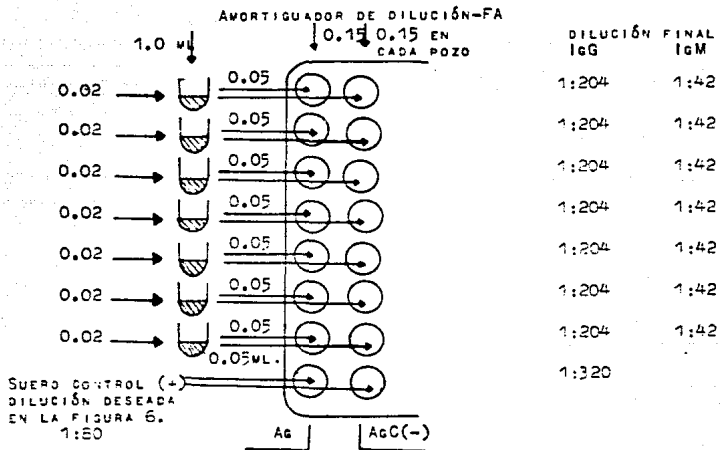


FIGURA 7. PREDILUCIÓN Y PIPETEO DE LOS SUEROS QUE FUERON PROBADOS.

OTRAS PRUEBAS REALIZADAS A DONADORES Y RECEPTORES DE TRASPLANTE RENAL EN EL LABORATORIO DEL CENTRO MÉDICO "LA RAZA".

1. PRUEBAS INMUNOLÓGICAS:

- A) GRUPO SANGUÍNEO. DEBE SER EL MISMO ENTRE DONADOR Y RECEPTOR.
- B) GRUPO RH. TAMBIÉN DEBE SER EL MISMO.
- C) PRUEBAS CRUZADAS. DEBEN DAR NEGATIVAS.
- D) PRUEBAS DE HISTOCOMPATIBILIDAD.

2. BIOMETRÍA HEVÁTICA. SE CONSIDERAN VALORES NORMALES.

3. PRUEBAS DE COAGULACIÓN. LOS TIEMPOS DE COAGULACIÓN TAMBIÉN DEBEN DE SER NORMALES.

4. QUÍMICA SANGUÍNEA.

5. EXAMEN GENERAL DE ORINA (EGO).

6. PRUEBAS BACTERIOLÓGICAS:

- A) EXUDADO FARÍNGEO. DEBE SER NEGATIVO
- B) UROCULTIVO. DEBE SER NEGATIVO
- C) HEMOCULTIVO. DEBE SER NEGATIVO
- D) PRUEBA PARA LA IDENTIFICACIÓN DE MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS. BAAR (BACILO ÁCIDO ALCOHOL RESISTENTE). POR TRIPLICADO REALIZAR LA POSIBLE IDENTIFICACIÓN DE ESTE MICROORGANISMO EN MUESTRAS DE ORINA Y ESPECTORACIÓN.

7. PRUEBA DE VDRL. DEBE SER NEGATIVA

8. UROGRAFÍA

9. ANGIOGRAFÍA RENAL.
10. ELECTROCARDIOGRAMA.
11. RADIOGRAFÍA (Rx) DE TÓRAX.

VI. RESULTADOS.

LA DETERMINACIÓN DE ANTICUERPOS CONTRA CMV SE REALIZÓ POR EL MÉTODO DE "ELISA" INDIRECTO, EN DONDE LOS VALORES DE ABSORBANCIA OBTENIDOS SON DIRECTAMENTE PROPORCIONALES A LA CANTIDAD DE ANTICUERPOS PRESENTES EN LAS MUESTRAS DE SUERO EVALUADAS. DE ESTA MANERA PODEMOS CONSIDERAR QUE UNA REACCIÓN POSITIVA TIENE UNA ABSORBANCIA ≥ 0.2 INDICADA POR LA DIFERENCIA DE ABSORBANCIAS DEL POZO QUE CONTIENE EL ANTÍGENO Y EL QUE CONTIENE EL ANTÍGENO CONTROL NEGATIVO.

$$\text{Abs.} = A_G - A_{G(-)} \geq 0.2$$

EN BASE A ESTO PODEMOS DECIR QUE LAS MUESTRAS DE SUERO QUE FUERON DILUIDAS 1:704 Y 1:42 PARA LA DETERMINACIÓN DE ANTICUERPOS DE TIPO IgG E IgM RESPECTIVAMENTE, QUE DIERON VALORES DE ABSORBANCIA MENORES DE 0.2 SE CONSIDERARON NEGATIVOS PARA ESTE SISTEMA.

LAS LECTURAS DE ABSORBANCIA OBTENIDAS ANTES Y DESPUÉS DE LOS TRASPLANTES RENALES PARA RECEPTORES Y DONADORES DE RIÑÓN Y DE SANGRE SE MUESTRAN EN LOS CUADROS 1, 2 Y 3 RESPECTIVAMENTE.

LOS RESULTADOS OBTENIDOS DESPUÉS DE LOS TRASPLANTES RENALES (CUADRO 1), FUERON OBTENIDOS APROXIMADAMENTE DURANTE EL PRIMER TRIMESTRE DESPUÉS DE LA REALIZACIÓN DE CADA --

TRASPLANTE, YA QUE ES EL PERÍODO DE TIEMPO EN EL CUAL SE HAN OBSERVADO FRECUENTEMENTE LAS INFECCIONES POR CMV.

DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS EN LOS CUADROS 1, 2 Y 3 SE FORMARON 5 GRUPOS DE PACIENTES, DE LOS 12 TRASPLANTES RENALES REALIZADOS, LOS CUALES INDICAN LA RELACIÓN QUE EXISTE ENTRE DONADORES Y RECEPTORES CON RESPECTO AL ESTADO INMUNE QUE GUARDAN CON CMV ANTES DEL TRASPLANTE RENAL. DE ESTA MANERA TENEMOS:

GRUPO 1: D/R = +/+ EN DONDE TANTO EL DONADOR COMO EL RECEPTOR FUERON SEROPOSITIVOS (+) PARA CMV ANTES DEL TRASPLANTE RENAL.

GRUPO 2: D/R = -/+ ÚNICAMENTE TENEMOS AL RECEPTOR SEROPOSITIVO (+) Y A LOS DONADORES DE RIÑÓN Y DE SANGRE SERONEGATIVOS (-).

GRUPO 3: D/R = +/- EN ESTE GRUPO SÓLO EL DONADOR DE RIÑÓN FUE SEROPOSITIVO, YA QUE SI OBSERVAMOS LOS RESULTADOS DE LOS TRES PRIMEROS CUADROS PODEMOS APRECIAR QUE NO EXISTE NINGÚN CASO EN EL QUE EL DONADOR DE SANGRE SEA EL ÚNICO SEROPOSITIVO.

GRUPO 4: D/R = -/- EN ESTE GRUPO EL RECEPTOR Y AMBOS DONADORES, DE SANGRE Y RIÑÓN, FUERON SERONEGATIVOS (-) ANTES DEL TRASPLANTE RENAL.

GRUPO 5: D/R = DC/- ESTE ÚLTIMO GRUPO, AUNQUE CON UN SOLO INTEGRANTE, SE CONSIDERÓ APARTE, YA QUE EL RIÑÓN PER-

TENECIO A UN CADÁVER AL CUAL NO SE LE DETERMINARON AC'S ---
CONTRA CMV. ADEMÁS, TANTO EL RECEPTOR COMO EL DONADOR DE ---
SANGRE FUERON SERONEGATIVOS TAMBIÉN.

ES IMPORTANTE ACLARAR QUE HUBO DOS DONADORES DE CADÁ---
VER, UNO INCLUIDO EN EL GRUPO 5, Y EL OTRO EN EL GRUPO 1 ---
(+ / +), DEBIDO A QUE AL MENOS EL DONADOR DE SANGRE FUE SERO-
POSITIVO (+), ASÍ COMO EL RECEPTOR.

LOS CUADROS 4 Y 5 INVOLUCRAN LOS CINCO DIFERENTES GRU-
POS OBTENIDOS DURANTE ESTE ESTUDIO Y LOS RESULTADOS OBTENI-
DOS EN LOS RECEPTORES DESPUÉS DEL TRASPLANTE RENAL COMO ---
CONSECUENCIA DE LA RELACIÓN DEL ESTADO INMUNE CON RESPECTO
A CMV ENTRE DONADORES Y RECEPTORES ANTES DEL TRASPLANTE RE-
NAL.

CUADRO 1. LECTURAS DE ABSORBANCIAS OBTENIDAS EN SUEROS DE RECEPTORES ANTES Y DESPUÉS DEL TRASPLANTE RENAL

PACIENTE	ANTES		DESPUÉS	
	Abs. IgG	Abs. IgM	Abs. IgG	Abs. IgM
R1	0.987	(-)	1.926	(-)
R2	0.933	(-)	1.835	(-)
R3	0.731	(-)	1.520	(-)
R4	1.168	0.526	1.955	1.578
R5	0.365	(-)	0.910	(-)
R6	(-)	(-)	(-)	(-)
R7	0.810	(-)	1.447	(-)
R8	0.833	(-)	1.797	(-)
R9	(-)	(-)	0.203	0.469
R10	0.526	(-)	1.729	0.435
R11	0.325	(-)	1.037	(-)
R12	(-)	(-)	0.865	1.240
R13	0.378	(-)	0.905	(-)
R14	(-)	(-)	(-)	(-)
R15	0.440	(-)	1.291	(-)
R16	0.798	(-)	1.320	(-)
R17	0.378	(-)	1.512	(-)
R18	0.624	(-)	2.030	(-)
R19	(-)	(-)	0.430	0.905
% DE POSI TIVIDAD	14/19 (73.6%)	1/19 (5.2%)	17/19 (89.4%)	5/19 (26.3%)

• R = RECEPTOR.

CUADRO 2. LECTURAS DE ABSORBENCIAS OBTENIDAS EN SUECOS DE
DONADORES DE RIÑÓN ANTES DEL TRASPLANTE RENAL

PACIENTE	Abs. IgG	Abs. IgM
D1	0.960	(-)
D2	0.903	(-)
D3	0.705	(-)
D4	0.622	(-)
D5	1.378	(-)
D6	(-)	(-)
D7	1.568	(-)
D8	0.374	(-)
D9	1.346	(-)
D10	0.652	(-)
D11	0.345	(-)
D12	ND	ND
D13	(-)	(-)
D14	(-)	(-)
D15	ND	ND
D16	0.306	(-)
D17	(-)	(-)
D18	0.572	(-)
D19	0.657	(-)
% DE POSITIVIDAD	13/19=(68.4%)	0/19=(0%)

• D = DONADOR DE RIÑÓN.

• ND = NO DETERMINADO.

CUADRO 3. LECTURAS DE ABSORBANCIAS OBTENIDAS EN SUEROS DE DONADORES DE SANGRE ANTES DEL TRASPLANTE RENAL

PACIENTE	Abs. IgG	Abs. IgM
S1	ND	ND
S2	(-)	(-)
S3	0.648	(-)
S4	0.374	(-)
S5	(-)	(-)
S6	(-)	(-)
S7	1.041	(-)
S8	(-)	(-)
S9	0.508	(-)
S10	0.232	(-)
S11	(-)	(-)
S12	(-)	(-)
S13	(-)	(-)
S14	(-)	(-)
S15	0.452	(-)
S16	ND	ND
S17	0.418	(-)
S18	0.429	(-)
S19	0.524	(-)
% DE POSITIVIDAD 9/19=(47.3%) 0/19=(0%)		

* S = DONADOR DE SANGRE.

* ND = NO DETERMINADO

CUADRO 4. RESPUESTA DE AC'S CONTRA CMV EN RECEPTORES DESPUÉS DEL TRASPLANTE RENAL Y LA SEROCONVERSIÓN Y TIPO DE INFECCIÓN OBSERVADA, COMO --- RESULTADO DEL ESTADO INMUNE CON RESPECTO A CMV ENTRE DONADORES Y RECEPTORES ANTES DEL TRASPLANTE RENAL.

GRUPO	D/R	No. de T.R. POR GRUPO	PRESENCIA IGM	IGG	SEROCONVERSIÓN	TIPO DE INFECCIÓN
1	+/+	13	2/13	12/13	0/13	* REACTIVADA
2	-/+	1	0/1	1/1	0/1	REACTIVADA
3	+/-	2	2/2	0/2	2/2	PRIMARIA
4	-/-	2	0/2	0/2	0/2	NO INFECTADOS
5	DC/-	1	1/1	0/1	1/1	PRIMARIA
TOTAL		19	5/19	13/19	3/19	

DONDE: D = DONADOR; R = RECEPTOR; DC = DONADOR DE CADÁVER; No. T.R. = NÚMERO DE TRASPLANTES RENALES EN CADA GRUPO; IGG = ELEVACIÓN DE AC'S IGG DESPUÉS DEL T.R.; T.R. = TRASPLANTE RENAL Y D/R = ESTADO INMUNE CON RESPECTO A CMV ENTRE DONADORES Y RECEPTORES ANTES DEL T.R.

*EXCEPTO EN UN RECEPTOR.

CUADRO 5. RELACIÓN DEL NÚMERO DE RECEPTORES CON INFECCIÓN SINTOMÁTICA Y ASINTOMÁTICA COMO RESULTADO DEL ESTADO INMUNOLÓGICO CON RESPECTO A CMV ENTRE DONADORES Y RECEPTORES ANTES DEL TRASPLANTE RENAL

GRUPO	D/R	*INFECCIÓN EN LOS RECEPTORES	
		ASINTOMÁTICA	SINTOMÁTICA
1	+/+	12/13	1/13
2	-/+	1/1	0/1
3	+/-	0/2	2/2
4	-/-	2/2	0/2
5	DC/-	0/1	1/1
TOTAL		15/19	4/19

D/R = ESTADO INMUNE CON RESPECTO A CMV ENTRE DONADORES Y RECEPTORES ANTES DEL TRASPLANTE RENAL

* TIPO DE INFECCIÓN EN LOS RECEPTORES DESPUÉS DEL TRASPLANTE RENAL

SINTOMATOLOGÍA OBSERVADA EN CADA GRUPO DE RECEPTORES DESPUÉS DEL TRASPLANTE RENAL.

D/R

+/+

SÓLO UN RECEPTOR (R 10) MOSTRÓ UNA INFECCIÓN SINTOMÁTICA, PERO EN REALIDAD POCO RIGUROSA, YA QUE SÓLO PRESENTÓ MALESTAR GENERAL CARACTERIZADO POR FATIGA, DOLOR MUSCULAR, DE CABEZA, PERO COMO SÍNTOMA PRINCIPAL FIEBRE.

-/+

EL ÚNICO PACIENTE DE ESTE GRUPO NO PRESENTÓ NINGUNA MANIFESTACIÓN CLÍNICA RELACIONADA A UNA INFECCIÓN POR CMV.

+/-

EN ESTE GRUPO, AMBOS PACIENTES SE PUEDEN CONSIDERAR ACTIVAMENTE INFECTADOS DESPUÉS DEL TRASPLANTE RENAL, NO SÓLO POR LA SEROCONVERSIÓN QUE ELLOS PRESENTARON. AMBOS PRESENTARON COMO SÍNTOMA PRINCIPAL LA FIEBRE, ADEMÁS SIGNOS DE ANOREXIA, ARTRALGIA, DOLOR MUSCULAR, ABDOMINAL Y CEFALEA. SOLO UNO DE ESTOS RECEPTORES (R9) TUVO RECHAZO DEL ÓRGANO TRASPLANTADO, PERO MESES DESPUÉS DE LA REALIZACIÓN DEL TRASPLANTE. EN ESTA OCASIÓN, ADEMÁS DE FIEBRE Y MALESTAR GENERAL, MOSTRÓ HIPERTENSIÓN ARTERIAL, ELEVACIÓN DE CREATININA Y NITRÓGENO UREICO EN LA SANGRE, Y LEUCOCITOSIS. EL EXAMEN DE ORINA REPORTÓ HEMATURIA, PROTEINURIA Y OLIGURIA. TODO ESTO CONDUJO A LA NEFRECTOMÍA DEL ÓRGANO TRASPLANTADO Y EL REGRESO DE ESTE PACIENTE A DIÁLISIS.

D/R

-/-

LOS PACIENTES DE ESTE GRUPO, NO PUEDEN CONSIDERARSE INFECTADOS, DE ESTE MODO AUNQUE FUERAN ASINTOMÁTICOS PARA UNA INFECCIÓN POR CMV, YA QUE TAMPOCO PRESENTARON AC'S CONTRA ESTE VIRUS.

DC/-

EL ÚNICO PACIENTE DE ESTE GRUPO PRESENTÓ TAMBIÉN EL RECHAZO DEL RIÑÓN TRASPLANTADO. EN ESTE PACIENTE LA INFECCIÓN SE CARACTERIZÓ POR SÍNTOMAS MÁS SEVEROS - ASOCIADOS A CMV, LA FIEBRE Y LA NEUMONÍA DOMINARON EL CUADRO CLÍNICO, PERO TAMBIÉN SE OBSERVÓ UN CUADRO DE MALESTAR GENERAL CARACTERÍSTICO CON CEFALEA, DOLOR MUSCULAR Y ABDOMINAL, ARTRALGIA Y DIFICULTAD PARA RESPIRAR (DISNEA), ESCALOFRÍO Y TAMBIÉN ANOREXIA. EL DETERIORO DE LA FUNCIÓN RENAL FUE VALORADO POR LA ELEVACIÓN DE CREATININA Y NITRÓGENO UREICO EN LA SANGRE Y POR LA PRESENCIA DE HEMATURIA Y PROTEINURIA, ASÍ COMO OLIGURIA. EN ESTE PACIENTE ADEMÁS DE LEUCOCITOSIS, SE REPORTARON ANEMIA Y UNA LIGERA DISMINUCIÓN DE LAS PLAQUETAS. FINALMENTE SE LLEGÓ A LA NEFRECTOMÍA DEL ÓRGANO TRASPLANTADO Y MUERTE DEL PACIENTE.

VII. DISCUSION.

LOS RESULTADOS OBTENIDOS SOBRE LA DETERMINACIÓN DE AC'S CONTRA CMV, DE TIPO IGG PRINCIPALMENTE, EN DONADORES Y RECEPTORES DE TRASPLANTES RENALES (CUADRO 1, 2 Y 3) MUESTRA QUE EFECTIVAMENTE LA MAYORÍA DE LAS PERSONAS SON SUSCEPTIBLES A SER INFECTADAS POR ESTE VIRUS DURANTE ALGUNA ETAPA DE SU VIDA (2). DE ESTE MODO, SE PUEDE EXPLICAR QUE EL 73.8% DE LOS RECEPTORES; 68.4% DE LOS DONADORES DE RIÑÓN Y EL 47.3% DE LOS DONADORES DE SANGRE FUERAN SEROPositivos PARA CMV --- ANTES DEL TRASPLANTE (CUADRO 1, 2 Y 3). EL PORCENTAJE OBTENIDO EN ESTE ESTUDIO ENTRE LOS RECEPTORES DE TRASPLANTES RENALES ES SIMILAR AL DE OTROS TRABAJOS REALIZADOS ANTERIORMENTE COMO EL DE LÓPEZ Y SIMMONS. (25) DE AHÍ, QUE AQUELLOS PACIENTES QUE PRESENTARON AC'S CONTRA CMV, TIENEN UNA INFECCIÓN DE TIPO PERSISTENTE LATENTE Y POR LO TANTO SON SUSCEPTIBLES A PRESENTAR UNA INFECCIÓN REACTIVADA CUANDO SON SOMETIDOS A TERAPIA INMUNOSUPRESORA, ESTO PARTICULARMENTE ENTRE LOS RECEPTORES DE TRASPLANTES RENALES (.35). DE ESTA MANERA, AQUELLOS PACIENTES (RECEPTORES) SEROPositivos ANTES DEL TRASPLANTE RENAL Y QUE PRESENTARON UNA ABSORCIÓN MAYOR EN LA DETERMINACIÓN DE AC'S IGG O QUE PRESENTARON AC'S IGI DESPUÉS DEL TRASPLANTE (CUADRO 1), PRESENTAN LA REACTIVACIÓN DEL CMV LATENTE (9,33).

EN EL CUADRO 1 SE PUEDEN OBSERVAR DOS CASOS EN QUE LOS RECEPTORES PRESENTARON AC'S TANTO DE TIPO IGG COMO DE TIPO IGI DESPUÉS DEL TRASPLANTE RENAL, PERO A SER SEROPositivos ANTES DEL MISMO. UNO, EL RECEPTOR (R4), QUIÉN ADEMAS PRESEN-

TÓ AC'S IGM ANTES DEL TRASPLANTE, LO CUAL SIGNIFICA QUE PROBABLEMENTE ESTE PACIENTE ADQUIRIÓ LA INFECCIÓN PRIMARIA DURANTE SU ESTANCIA EN EL HOSPITAL, ANTES DE SER SOMETIDO A CIRUGÍA, Y QUE NO SE TRATA DE UNA INFECCIÓN REACTIVADA SINO LA PROLONGACIÓN DE LA MISMA, YA QUE LA PERMANENCIA DE ESTA CLASE DE AC'S PUEDE DURAR POR LARGOS PERÍODOS DE TIEMPO DEBIDO A LA ESTIMULACIÓN DEL ANTÍGENO VIRAL. (29)

EN CUANTO AL OTRO RECEPTOR (R10), QUE ÚNICAMENTE PRESENTÓ LOS AC'S DE TIPO IGM DESPUÉS DEL TRASPLANTE RENAL, FUE TAMBIÉN EL ÚNICO PACIENTE DEL GRUPO 1 (CUADRO 5) CON UNA LIGERA SINTOMATOLOGÍA RELACIONADA A CMV, SIN EMBARGO NO PODEMOS ASEGURAR QUE ESTA CLASE DE AC'S ESTÉN RELACIONADOS CON LA SINTOMATOLOGÍA DE LA INFECCIÓN, YA QUE OTROS TRABAJOS HAN REPORTADO DURANTE LA REACTIVACIÓN DEL VIRUS NO SOLO AC'S IGG SINO TAMBIÉN IGM EN AQUELLOS PACIENTES ASINTOMÁTICOS (29,33,37). DE ESTA FORMA, SE PUEDE PENSAR QUE LOS AC'S DE TIPO IGM NO SON EXCLUSIVOS DE UNA INFECCIÓN PRIMARIA POR CMV.

UNA PROPUESTA QUE JUSTIFIQUE LA SINTOMATOLOGÍA Y LA RESPUESTA DE AC'S IGM EN ESTE PACIENTE, TAL VEZ SEA LA POSIBLE REINFECCIÓN POR UN SEROTIPO DIFERENTE DE CMV QUE PROVENGA DEL RIÑÓN TRASPLANTADO (40). ESTO PUEDE EXPLICAR PORQUE ALGUNOS RECEPTORES COMO LOS DE LOS GRUPOS 1 Y 2 (CUADROS 4 Y 5) NO TUVIERON AC'S DE TIPO IGM NI SÍNTOMAS ASOCIADOS A UNA INFECCIÓN POR CMV. PERO POR OTRA PARTE, LA INFECCIÓN ASINTOMÁTICA EN LOS RECEPTORES SEROPositIVOS ANTES Y DESPUÉS DEL TRASPLANTE RENAL, Y CUYO DONADOR TAMBIÉN SEA SEROPositivo, -

SUGIERE QUE LA RESPUESTA HUMORAL JUEGA UN IMPORTANTE PAPEL EN LAS DEFENSAS DEL HUÉSPED, PESE A LA INMUNOSUPRESIÓN QUE ELLOS PRESENTAN, RECORDANDO QUE LAS DROGAS INMUNOSUPRESORAS DEPRIMEN PRINCIPALMENTE LA RESPUESTA DE TIPO CELULAR. (4)

CONTINUANDO CON LA VALORACIÓN DE AC'S EN LOS RECEPTORES, AQUELLOS DJS QUE FUERON SERONEGATIVOS (R6 Y R14) ANTES Y DESPUÉS DEL TRASPLANTE (GRUPO 4, CUADROS 4 Y 5) TAMPOCO PRESENTARON SÍNTOMAS RELACIONADOS A UNA INFECCIÓN POR CMV. LA NO SEROCONVERSIÓN EN ESTOS PACIENTES SE DEBE A LA SERONEGATIVIDAD DE SUS DONADORES, LO QUE SIGNIFICA QUE ELLOS NO HAN TENIDO CONTACTO CON EL VIRUS. ESTO, COMO EN OTROS ESTUDIOS, NOS LLEVA A PENSAR QUE ENTRE LOS RECEPTORES DE TRASPLANTE RENAL LA FUENTE EXÓGENA PARA ADQUIRIR UNA INFECCIÓN POR CMV ES EL TRASPLANTE MISMO Y LAS TRANSFUSIONES SANGUÍNEAS, Y QUE ADEMÁS EL VIRUS NO ES FACILMENTE TRANSMITIDO DE PERSONA A PERSONA, SOBRE TODO CUANDO SE TOMAN LAS DEBIDAS MEDIDAS DE ASEPSIA ENTRE EL RECEPTOR Y LAS PERSONAS RELACIONADAS A ÉL (FAMILIARES Y PERSONAL MÉDICO). (4,14,40,54)

SIN EMBARGO, EN ESTE ESTUDIO SE OBSERVÓ QUE LAS TRANSFUSIONES SANGUÍNEAS NO PARECEN TENER EFECTO ENTRE LOS RECEPTORES DE TRASPLANTES RENALES, YA QUE SI RELACIONAMOS LOS CUADROS 1 Y 3, NINGÚN RECEPTOR SERONEGATIVO RECIBIÓ LA SANGRE DE UN DONADOR SEROPositIVO, CUANDO SU DONADOR DE RIÑÓN FUESE TAMBIÉN SERONEGATIVO. POR OTRA PARTE NINGÚN DONADOR SANGUÍNEO PRESENTÓ AC'S IGM, LOS CUALES REPRESENTAN UNA INFECCIÓN ACTIVA POR CMV. TAL VEZ, ESTO MINIMIZÓ LOS PROBLEMAS QUE PUEDE OCASIONAR ESTE VIRUS POST-TRANSFUSIÓN, COMO PUEDE

SER EL CASO DE UNA MONONUCLEOSIS INFECCIOSA, COSA QUE NO ---
SUCCEDIÓ ENTRE LOS RECEPTORES DE ESTE TRABAJO. (12,55)

NO OBTANTE, NO SE PUEDE DESCARTAR TOTALMENTE LA POSI---
BILIDAD DE ADQUIRIR POST-TRANSFUSIÓN UNA INFECCIÓN POR CMV,
SOBRE TODO CUANDO LA SANGRE PRESENTA TÍTULOS DE AC'S CONTRA
ESTE VIRUS, ESTO PRINCIPALMENTE CUANDO EL RECEPTOR ES SERO---
NEGATIVO Y ADEMÁS ESTÁ INMUNODEPRIMIDO. (4)

LOS RESULTADOS OBTENIDOS EN AQUELLOS RECEPTORES QUE CA---
RECEN DE AC'S PARA CMV ANTES DEL TRASPLANTE RENAL Y QUE REC_I---
BIERON EL RIÑÓN DE UN DONADOR SEROPOSITIVO, MISTRARON EL DE---
SARROLLO DE UNA INFECCIÓN SINTOMÁTICA DESPUÉS DEL TRASPLANTE
(CUADRO 5). ASÍ MISMO, ESTOS RECEPTORES PRESENTARON UNA RES---
PUESTA INMUNOLÓGICA CONTRA CMV VALORADA POR LA PRESENCIA DE
AC'S IGG COMO DE TIPO IGM, LO QUE A SU VEZ DEMUESTRA LA SE---
ROCONVERSIÓN DE ESTOS PACIENTES, Y POR LO TANTO PRESENTARON
UNA INFECCIÓN DE TIPO PRIMARIO POR CMV. EN ESTE MISMO CASO ---
PODEMOS INCLUIR AL RECEPTOR DEL GRUPO 5 (CUADRO 4) YA QUE ---
DEBIDO A LA SEROCONVERSIÓN QUE PRESENTÓ SUPONEMOS QUE EL ---
DONADOR DE RIÑÓN ERA SEROPOSITIVO PARA CMV.

LAS OBSERVACIONES REALIZADAS EN ESTOS RECEPTORES REPOR---
TAN SÍNTOMAS MUY VARIABLES, LO QUE NOS LLEVA A PENSAR QUE ---
QUIZAS LAS CEPAS DE CMV DIFIEREN EN VIRULENCIA; ES DECIR ---
EXISTEN CEPAS DE CMV MÁS VIRULENTAS QUE OTRAS O BIÉN QUE HA---
YA INDIVIDUOS MÁS SUSCEPTIBLES QUE OTROS PARA ADQUIRIR UNA ---
INFECCIÓN POR CMV. (22) SIN EMBARGO, EL RECAZO DEL RIÑÓN ---

INJERTADO EN ESTE TIPO DE PACIENTES (CUADRO 4; DR+/R- y DC/-) CUANDO PRESENTAN UNA INFECCIÓN POR CMV PUEDE TENER CIERTAS EXPLICACIONES.

HAY VARIAS POSIBILIDADES PARA EXPLICAR LA INTERACCIÓN ENTRE LA INFECCIÓN POR CMV Y EL RECHAZO DEL TRASPLANTE RENAL. SE SUPONE QUE AQUELLOS INDIVIDUOS SIN EXPERIENCIA INMUNOLÓGICA, ES DECIR QUE CARECEN DE AC'S PARA CMV Y CON UNA RESPUESTA CELULAR DEPRIMIDA PROPICIAN LA ACTIVACIÓN DEL VIRUS LATENTE PROVENIENTE DEL RIÑÓN TRASPLANTADO. DE TAL MANERA QUE LA REPLICACIÓN Y COLONIZACIÓN DEL VIRUS EN EL INJERTO PUEDEN PRIVOCAR UN EFECTO CITOTÓXICO SOBRE LAS CÉLULAS ENDOTELIALES Y PARENQUIMATOSAS PROVOCANDO LA DETERIORACIÓN DEL RIÑÓN TRASPLANTADO. UNA VEZ AFECTADO EL RIÑÓN, LA CIRCULACIÓN RENAL PUEDE CONducIR A UNA VIREMIA E INFECCIÓN GENERALIZADA AFECTANDO A VARIOS ÓRGANOS Y PROPICIANDO LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS, YA CONOCIDAS, QUE CARACTERIZAN LA INFECCIÓN PRIMARIA POR CMV. ESTO A SU VEZ PODRÍA GENERAR FINALMENTE LA RESPUESTA DE TIPO CELULAR, YA QUE SE SABE QUE LOS CMV INDUCEN AG'S SOBRE LAS CÉLULAS INFECTADAS Y QUIZAS UNA RESPUESTA INMUNE DIRIGIDA CONTRA ESOS AG'S VIRALES-INDUCIDOS CONDUZCA AL RECHAZO DEL RIÑÓN TRASPLANTADO. TAMBIÉN ES POSIBLE QUE LA INFECCIÓN VIRAL Y LA ESTIMULACIÓN DE LOS AG'S DE HISTOCOMPATIBILIDAD DE CLASES I Y II Y POSIBLEMENTE DE OTROS AG'S MENORES OCURRAN AL MISMO TIEMPO, OCASIONANDO UN EFECTO SINÉRGICO, ES DECIR; CADA UNO POTENCIANDO EL EFECTO DEL OTRO, AMBAS ACTIVANDO LA RESPUESTA CELULAR CITOTÓXICA DE LAS CÉLULAS T, LA CITOTOXICIDAD POR MEDIACIÓN DE AC'S Y COMPLEMENTO, ASÍ COMO LA INVOLUCRACIÓN DE MACRÓFAGOS Y LOS

FACTORES SOLUBLES DENOMINADOS "LINFOCINAS". (1,20,25,27,43, 54,61)

DE ESTA FORMA LA RESPUESTA CELULAR PUEDE MEDIAR LA CITOTOXICIDAD PARA AMBAS, LAS CÉLULAS INFECTADAS POR EL VIRUS Y LAS CÉLULAS "BLANCO" NO INFECTADAS, PERO QUE MUESTRAN LOS AG'S TISULARES.

POR LO TANTO, AQUELLOS RECEPTORES QUE PRESENTAN UNA INFECCIÓN PRIMARIA POR CMV, SUMADA A UNA POBRE COMPATIBILIDAD CON RESPECTO A SU DONADOR, COMO EN EL CASO DEL RECEPTOR DEL GRUPO 5 (CUADRO 4) PROBABLEMENTE PRESENTEN UN RECHAZO DE TIPO INFECCIOSO DEL RIÑÓN TRASPLANTADO. (27)

TODAVÍA HAY OTRA POSIBILIDAD QUE NOS AYUDE A EXPLICAR LA INTERACCIÓN DE LOS CMV Y EL RECHAZO DEL TRASPLANTE RENAL. ESTO ES LA FORMACIÓN DE "COMPLEJOS INMUNES" (CMV-ANTI-CMV) - LOS CUALES PUEDEN INTERACTUAR CON EL SISTEMA DEL COMPLEMENTO Y OCASIONAR UN PROCESO INFLAMATORIO PROVOCANDO LA DETERIORACIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL Y DAÑO HÍSTICO. ESTOS PROCESOS SE PUEDEN LLEVAR A CABO EN LOS GLÓMERULOS RENALES, PUES SE SABE QUE ES EL SITIO DE DEPÓSITO DE LOS COMPLEJOS INMUNITARIOS CIRCULANTES. (11,14,25,27)

CON ESTO SE PUEDE PENSAR QUE LA ELIMINACIÓN DEL VIRUS - POR ORINA Y LA PRODUCCIÓN DE AG'S CONTRA CMV, PRINCIPALMENTE DURANTE LA INFECCIÓN PRIMARIA, PUEDE GENERAR LA FORMACIÓN DE COMPLEJOS INMUNES EN LOS GLÓMERULOS ORIGINANDO ASÍ LAS REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD Y PROVOCAR LA LESIÓN DEL RIÑÓN, O BIÉN UNA OBSTRUCCIÓN GLÓMERULAR PROVOCANDO UNA INSUFICIENCIA RENAL Y FINALMENTE EL RECHAZO DEL RIÑÓN.

VIII. CONCLUSIONES.

EL OBJETIVO DE ESTE TRABAJO FUE EVALUAR LA UTILIDAD DEL DIAGNÓSTICO SEROLÓGICO PARA CMV ENTRE LOS DONADORES Y MUY ESPECIALMENTE SOBRE LOS RECEPTORES SOMETIDOS A TRASPLANTE RENAL, POR MEDIO DE UN MÉTODO QUE SE SABE TIENE ALTA SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD SOBRE OTROS.

LAS CONCLUSIONES OBTENIDAS A ESTE RESPECTO SON LAS SIGUIENTES:

- 1) LA PRESENCIA DE AC'S CONTRA CMV EN RECEPTORES ANTES DEL TRASPLANTE RENAL NO PREVIENEN LA REACTIVACIÓN DEL VIRUS PERO SI MODIFICAN LA SEVERIDAD DE LA INFECCIÓN. DE ESTE MODO, LOS RECEPTORES SEROPOSITIVOS ANTES DEL TRASPLANTE RENAL Y QUE RECIBIERON EL RIÑÓN DE UN DONADOR SEROPOSITIVO, EXPERIMENTAN UNA INFECCIÓN REACTIVADA ASINTOMÁTICA Y UN BUEN PRONÓSTICO EN LA SUPERVIVENCIA DEL RIÑÓN.
- 2) LA INFECCIÓN PRIMARIA FUE ACOMPAÑADA POR LA INFECCIÓN SINTOMÁTICA, POR LO QUE LA SEROCONVERSIÓN ENTRE LOS RECEPTORES DE TRASPLANTE RENAL PUEDE INDICAR EL PRONÓSTICO DE LA INFECCIÓN. POR ESTA RAZÓN, EL TRASPLANTE DE UN DONADOR SEROPOSITIVO HACIA UN RECEPTOR SERONEGATIVO DEBIERA EVITARSE PARA PREVENIR LA INFECCIÓN. SIN EMBARGO, EN MÉXICO NO SE CUENTA CON UN BANCO DE ÓRGANOS QUE NOS PERMITA TENER VARIAS OPCIONES PARA SELECCIONAR ESTE TIPO DE DONADORES, TOMANDO EN CUENTA ANTE TODO LA COMPATIBILIDAD ENTRE DONADORES Y RECEPTORES.

- 3) ES CIERTO QUE EN GRAN MEDIDA EL ÉXITO DE LOS TRASPLANTES RENALES, EN MÉXICO, SE DEBE A LA RELACIÓN DE HISTOCOMPATIBILIDAD QUE EXISTE ENTRE DONADORES Y RECEPTORES, ES DECIR LOS TRASPLANTES POR LO REGULAR SE PRACTICAN ENTRE FAMILIARES MUY CERCANOS, PERO LA INEXPLICABLE DETERIORACIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL O EL RECHAZO TIENEN UNA PROBABLE RESPUESTA CUANDO SE TIEN UNA INFECCIÓN PRIMARIA POR CMV.

- 4) LA VALORACIÓN DE AC'S CONTRA CMV ANTES DEL TRASPLANTE RENAL DEBE CONSTITUIR UNA PRUEBA MÁS JUNTO CON LAS DE HISTOCOMPATIBILIDAD PARA AQUELLOS CANDIDATOS A TRASPLANTE RENAL.

- 5) LA DETERMINACIÓN DE AC'S CONTRA CMV DEBERÍA DE SER TAMBIÉN UNA PRUEBA APLICADA EN TODOS LOS DONADORES DE SANGRE PARA EVITAR LAS POSIBLES INFECCIONES NO SOLO ENTRE RECEPTORES DE TRASPLANTES RENALES, SINO TAMBIÉN EN PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGÍA, EN PERSONAS INMUNOCOMPROMETIDAS COMO PACIENTES LEUCÉMICOS Y EN GENERAL EN TODAS AQUELLAS PERSONAS QUE REQUIERAN UNA TRANSFUSIÓN DE SANGRE.

- 6) SERÍA MUY ACERTADO, REALIZAR LA IDENTIFICACIÓN DIRECTA DE CMV POR MEDIO DE LA TÉCNICA DE INMUNOFLUORESCENCIA EN BIOPSIAS DEL RÍÑÓN TRASPLANTADO, ASÍ COMO EL AISLAMIENTO DEL VIRUS POR MEDIO DE CULTIVOS DE ORINA Y LEUCOCITOS DE SANGRE PERIFÉRICA PARA CORRELACIONAR LA RESPUESTA DE AC'S CON LA VIREMIA Y SECRECIÓN DEL VIRUS. YA QUE SE HA OBSERVADO QUE AQUELLOS RECEPTORES CUYOS CULTIVOS SON POSITIVOS PRESENTAN TAMBIÉN UNA INFECCIÓN SINTOMÁTICA.

7) FINALMENTE, PODEMOS CONCLUIR QUE EL VIRUS DE CMV CONTI---
NUA SIENDO UN CONSTANTE PROBLEMA ENTRE LOS RECEPTORES DE
TRASPLANTES RENALES, Y YA QUE LA REACTIVACIÓN DEL VIRUS -
LATENTE NO SE PUEDE PREVENIR Y LA DONACIÓN DE RIÑONES QUE
PROVIENEN DE DONADORES SEROPOSITIVOS NO SE PUEDE ANULAR,
EL USO DE UNA TERAPIA ANTIVIRAL JUNTO CON LA MODULACIÓN -
DE LA TERAPIA INMUNOSUPRESORA PODRÍA SER UNA OPCIÓN PARA
LA SOLUCIÓN DE ESTE PROBLEMA.

B I B L I O G R A F I A .

- 1.- ALBINI, B., BRENTIENS, J. R. Y ANDRES, G. A.: INMUNOPATOLOGÍA DEL RIÑÓN. MÉXICO, D. F., EDIT. EL MANUAL MODERNO, S. A., 1981, P.P. 40-50, 66-96, 145, 189-190, 234.
- 2.- ALFORD, CH. A. AND BRITT, W. J.: CYTOMEGALOVIRUS, IN: - VIROLOGY, EDITED BY B. N. FIELD ET. AL. COLB. RAVEN --- PRESS, NEW YORK, 1985, CHAP. 29, P.P. 629-660.
- 3.- BARRÓN, R., CASTILLEJA, M., FERNÁNDEZ DE CASTRO, J., -- MARTÍNEZ, R. Y PIZARRO, S.: LOS HERPES-VIRUS UN ENIGMA PARA LA MEDICINA. ATENCIÓN MÉDICA, 1983; 12-25.
- 4.- BENEKE, J., TEGTMEIER, G., LUETKEMEYER, R., SOLOMON, R. AND BAYER, W.: RELATION OF TITERS OF ANTIBODIES TO CMV IN BLOOD DONORS TO THE TRANSMISSION OF CYTOMEGALOVIRUS INFECTION. J. INFECT. DIS., 1984; 150: 883-888.
- 5.- BETTS, R. F., FREMAN, R. B., DOUGLAS, R. G. AND TALLEY, T.: CLINICAL MANIFESTATIONS OF RENAL ALLOGRAFT DERIVED PRIMARY CYTOMEGALOVIRUS INFECTION. AM. J. DIS. CHILD., 1977; 150: 334-339.
- 6.- BRAUDE A. I.: MICROBIOLOGÍA CLÍNICA. BUENOS AIRES ARGENTINA, EDIT. MÉDICA PANAMERICANA, S. A., 1984, P.P. 616
- 7.- BRITT, W. J., VOGLER, L., BUTFILJSKI, E. J. AND STEPHENS, E. B.: CELL SURFACE EXPRESSION OF HUMAN CYTOMEGALOVIRUS (HCMV) GP 55-116 (GB): USE OF HCMV-RECOMBINANT VACCINIA VIRUS-INFECTED CELLS IN ANALYSIS OF THE -

HUMAN NEUTRALIZING ANTIBODY RESPONSE. JOURNAL OF VIROLOGY, 1990; 64: 1079-1085.

- 8.- CALNE, Y.: INJERTO DE ORGANOS, MÉXICO, D. F., EDIT. EL MANUAL MODERNO, S. A., 1976, P.P. 17-30, 53-72.
- 9.- COLIN, M., TAKAGI, J. AND STEVENS, J.: ACTIVATION OF - LATENT MURINE CYTOMEGALOVIRUS IN VIVO AND IN VITRO: A - PATHOGENETIC ROLE FOR ACUTE INFECTION. J. INFECT. DIS. 1982; 146: 80-84.
- 10.- DREIKORN, K., DOERR, H. W. AND GEURSEN, R.: CYTOMEGALOVIRUS (CMV) INFECTIONS IN RENAL TRANSPLANT RECIPIENTS. PRELIMINARY RESULTS OF PROPHYLAXIS BY AN INTRAMUSCULAR HUMAN HYPERIMMUNE CMV IGG. SCAND. J. UROL. NEPHROL., - 1985; 92: 15-21.
- 11.- DUMMER, S., HARDY, A., POORSATTAR, A. AND HO, M.: EARLY INFECTIONS IN KIDNEY, HEART AND LIVER TRANSPLANT -- RECIPIENTS ON CYCLOSPORINE. TRANSPLANTATION, 1983; -- 36: 259-267.
- 12.- DWORKIN, R. J., DREW, W. L., MINER, R. C., MEHALKO, S. EVANS, C. AND BAXTER, R.: SURVIVAL OF CYTOMEGALOVIRUS IN VIREMIC BLOOD UNDER BLOOD BANK STORAGE CONDITIONS.- JOURNAL INFECT. DIS., 1990; 161: 1310-1311.
- 13.- DWORSKY, M., YOW, M., STAGNO, S., PASS., R. F. AND ALFORD, C. A.: CYTOMEGALOVIRUS INFECTION OF BREAST MILK AND TRANSMISSION IN INFANCY. PEDIATRICS, 1983; 72: --- 295-299.

- 14.- EINHORN, L. AND OST, A.: CYTOMEGALOVIRUS INFECTION OF HUMAN BLOOD CELLS. JOURNAL INFECT. DIS., 1984; 149: - 207-214.
- 15.- FENNER, F., AND WHITE, O.: VIROLOGÍA MÉDICA, MÉXICO, - D. F., EDIT. LA PRENSA MÉDICA MEXICANA, S. A., 1981, - P.P. 279-294.
- 16.- FESTENSTEIN, H. AND DÉWANT, P.: INMUNOGENÉTICA FUNDAMENTAL, BIOLOGÍA Y APLICACIONES CLÍNICAS DE HLA Y H-2, MÉXICO, D. F., EDIT. EL MANUAL MODERNO, S. A., 1981, - P.P. 15-22, 26 Y 83.
- 17.- GLAZER, J. P., FRIEDMAN, H., GROSSMAN, R., BARKER, C., STARR, S. AND PLOTKIN, S.: CYTOMEGALOVIRUS VACCINATION AND RENAL TRANSPLANTATION. LANCET, 1978; 90-91.
- 18.- GOLDSTERN, L. C., MEDOUGALL, J., HACKMAN, R., MEYERS, J. D., THOMAS, E. D. AND NOWINSKI, R. C.: MONOCLONAL - ANTIBODIES TO CYTOMEGALOVIRUS: RAPID IDENTIFICATION OF CLINICAL ISOLATES AND PRELIMINARY USE IN DIAGNOSIS OF CYTOMEGALOVIRUS PNEUMONIA. INFECTION AND IMMUNITY, --- 1982; 38: 273-231.
- 19.- HERNÁNDEZ LÓPEZ, J. Y SANTOS ARGUEDO, L.: ASPECTOS RELEVANTES DEL INMUNOANÁLISIS ENZIMÁTICO (ELISA). INFECTOLOGÍA, 1985; 2: 52-56.
- 20.- HERRERA, G. A., ALEXANDER, R. W., COOLEY, C. F., LUKE, R. G., KELLY, D. R., CURTIS, J. J. AND GOKERMAN, J.F.: CYTOMEGALOVIRUS GLOMERULOPATHY: A CONTROVERSIAL LESION KIDNEY INTERNATIONAL, 1986; 29: 725-733.

- 21.- JAWETZ, E., MELNICK, J. L. Y ADELBURG E. A.: MICROBIOLOGÍA MÉDICA, MÉXICO, D. F., EDIT. EL MANUAL MODERNO, 1987, P.P. 372, 385-388, 400, 528-530.
- 22.- KRUGMAN S. Y KATZ, S. L.: ENFERMEDADES INFECCIOSAS, MÉXICO, D. F., EDIT. INTERAMERICANA, S. A., 1984, P.P. 1-11.
- 23.- LASKIN, O. L., STAHL-BAYLISS, C. M., KALMAN, G. M. -- AND RISECAN, L. R.: USE OF GANCICLOVIR TO TREAT SERIOUS CYTOMEGALOVIRUS INFECTIONS IN PATIENTS WITH AIDS. JOURNAL INFECT. DIS., 1987; 155: 323-327.
- 24.- LENNETTE, E. H., BALDWIN, A., TRUANT, J. P., HAUSLER, W.J.: MANUAL DE MICROBIOLOGÍA CLÍNICA. BUENOS AIRES, ARGENTINA, EDIT. MÉDICA PANAMERICANA, 1982, P.P.
- 25.- LÓPEZ, C., SIMMONS, L. R., MAUER, S. H., NAJARIAN, J. S. AND GOOD, R. A.: ASSOCIATION OF RENAL ALLOGRAFT REJECTION WITH VIRUS INFECTIONS. THE AM. J. OF MEDICINE, 1974; 56: 280-289.
- 26.- MARSANO, L., PERRILLO, R. P., WAYNE, F. M. HANTO, D. W., SPITZER, E. D., THOMAS, J. R., MURRAY, P. R., WINDUS, D. W., BRUNT, E. W. AND STORCH, G. A.: COMPARISON OF CULTURE AND SEROLOGY FOR THE DIAGNOSIS OF CYTOMEGALOVIRUS INFECTION IN KIDNEY AND LIVER TRANSPLANT RECIPIENTS. JOURNAL INFECT. DIS., 1990; 161: 454-461.
- 27.- MAY, A., BETTS, R., FREEMAN, R., AND ANDRUS, C.: AN ANALYSIS OF CYTOMEGALOVIRUS INFECTION AND HLA ANTIGEN

- MATCHING ON THE OUTCOME OF RENAL TRANSPLANTATION. ---
ANN. SURG., 1977; 147: 110-117.
- 28.- MCFARLANE, E. AND KOMENT, R.: USE OF RESTRICTION ENDO-
NUCLEASE DIGESTION TO ANALYSE STRAINS OF HUMAN CYTOME-
GALOVIRUS ISOLATED CONCURRENTLY FROM AN IMMUCOMPETENT
HETEROSEXUAL MAN. J. INFECT. DIS., 1986; 154: 167-168.
- 29.- MEURMAN, O.: DEMONSTRATION OF SPECIFIC IGM-CLASS ANTIBO-
DIES IN DIAGNOSIS OF VIRAL DISEASES. MEDICAL LABORATO-
RY, 1980; 8: 3-15.
- 30.- MEYERS, J., MCGUFFIN, R., BRYNSON, Y., CANTELL, K. AND
THOMAS, E. D.: TREATMENT OF CYTOMEGALOVIRUS PNEUMONIA
AFTER MARROW TRANSPLANT WITH COMBINED VIDARABINE AND -
HUMAN LEUCOCYTE INTERFERON. JOURNAL INFECT. DIS., 1982;
146: 80-84.
- 31.- MOURAD, G., SOULILLOU, J. P., CHONG, G., FOULIGUEN, M.
HOUMANT, M., MIGNON, C.: TRANSMISSION OF MYCOBACTERIUM
TUBERCULOSIS WITH RENAL ALLOGRAFTS. NEPHRON., 1985; ---
41: 52-55.
- 32.- MYERSON, D., HACKMAN, R. AND MEYERS, J.: DIAGNOSIS OF
CYTOMEGALOVIRUS PNEUMONIA BY IN SITU HYBRIDIZATION. --
JOURNAL INFECT. DIS., 1984; 150: 272-277.
- 33.- NIAUDET, P., RAGUIN, G., LEFEURE, J. J., BUSSON, M., -
CABAU, N., FORTIER, B., ROVE, A., BROYER, M., BEDRO-
SSIAN, J., FRIES, D., KREIS, H. AND SRACR, J. D.: SERO-

- LOGICAL STATUS OF CYTOMEGALOVIRUS AND OUTCOME OF RENAL TRANSPLANTATION. KIDNEY INTERNATIONAL, 1983; 23: S-50-53.
- 34.- NICOLAI, S., SCHOLTEN, H. E., ZIEGELWATER, R., REHRENS, F. AND HOEPKEN, W.: MUMPS VIRUS INFECTION: IGG AND IGM ANTIBODY DETERMINATION WITH ELISA. MEDICAL LABORATORY, 1980; 8: 26-33.
- 35.- O'REILLY, R., REICH, L., GOLD, J., KIRKPATRICK, D., -- DINSMORE, R., KAPOOR, N., AND CONDIE, P.: A RANDOMIZED TRIAL OF INTRAVENOUS HYPERIMMUNE GLOBULIN FOR THE PREVENTION OF CYTOMEGALOVIRUS (CMV) INFECTIONS FOLLOWING MARROW TRANSPLANTATION: PRELIMINARY RESULT. TRANSPLANT, PROC., 1983; 15: 1405-1411.
- 36.- O'TOOLE, C., GRAY, J., MAHER, P. AND WREGHITT, T.: ENZYME-LINKED IMMUNOSORBENT ASSAY FOR THE DETECTION OF -- IGM CLASS ANTIBODIES TO CYTOMEGALOVIRUS. JOURNAL IN-- FECT. DIS., 1986; 153: 1152-1161.
- 37.- PASS, R., GRIFFITHS, P. AND AUGUST, A.: ANTIBODY RES-- PONSE TO CYTOMEGALOVIRUS AFTER RENAL TRANSPLANTATION: COMPARISON OF PATIENTS WITH PRIMARY AND RECURRENT IN-- FECTIONS. JOURNAL INFECT. DIS., 1983; 147: 40-46.
- 38.- PETERSON, K. AND ANDERSEN, C.: INFECTION IN RENAL TRANSPLANT RECIPIENTS. CURRENT APPROACHES TO DIAGNOSIS, THERAPY AND PREVENTION. AM. J. MED., 1985; 51: 2-10.

- 39.- PETERSON, K., BALFOUR, H., FRYD, S., FERCUSON, M. AND SIMMONS, L. : FEVER IN RENAL TRANSPLANT RECIPIENTS: - CAUSES, PROGNOSTIC, SIGNIFICANCE AND CHANGING PATTERNS AT THE UNIVERSITY OF MINNESOTA HOSPITAL. AM. J. MED., 1981; 71: 345-351.
- 40.- PETERSON, K., BALFOUR, H., MARKER, C., FRYD, S., HOWARD, G. AND SIMMONS, L.: CYTOMEGALOVIRUS DISEASE IN - RENAL ALLOGRAFT RECIPIENTS: A PROSPECTIVE STUDY OF CLINICAL FEATURES, RISK FACTORS AND IMPACT ON RENAL TRANSPLANTATION. MEDICINE, 1980; 59: 283-300.
- 41.- PETERSON, P., BALFOUR, H., FRYD, D. S., FERGUSON, R., KRONENBERG, R. AND SIMMONS, L.: RISK FACTORS IN THE - DEVELOPMENT OF CYTOMEGALOVIRUS-RELATED PNEUMONIA IN - RENAL TRANSPLANT RECIPIENTS. JOURNAL INFECT. DIS., -- 1983; 148: 1121.
- 42.- PETERSON, K. AND SIMMONS, L. INFECTIOUS DISEASES IN - RENAL ALLOGRAFT RECIPIENTS: NEW DEVELOPMENTS IN THERAPY AND PREVENTION. TRANSPLANTATION PROC. 1984; XVI: - 1111-1113.
- 43.- PLATT, J. L., SIBLEY, R. K. AND MICHAEL, A. F.: INTERSTITIAL NEPHRITIS ASSOCIATED WITH CYTOMEGALOVIRUS INFECTION. KIDNEY INTERNATIONAL, 1985; 28: 550-552.
- 44.- PROMPT, C. A., REIS, M. N., GRILLO, F. KOPSTEIN, J., - KRAEMER, E., MANTRÖ, R., MAIA, M. AND COHIRAN, J. B.: TRANSMISSION OF AIDS VIRUS AT RENAL TRANSPLANTATION. - LANCET; 1985; 2: 672.

- 45.- RASMUSSEN, L., KEISALL, D., NELSON, R., CARNEY, W., -
HIRSCH, M. WINSTON, D., PREIKSAITIS, J., AND MERICAN,
T. C.: VIRUS-SPECIFIC IgG AND IgM ANTIBODIES IN NOR-
MAL AND IMMUNOCOMPROMISED SUBJECTS INFECTED WITH CYTO-
MEGALOVIRUS. JOURNAL INFECT. DIS., 1982; 145: 191-199.
- 46.- SCHRIER, R., RICE, G. AND OLDSTONE, M.: SUPPRESSION OF
NATURAL KILLER CELL ACTIVITY AND CELL T PROLIFERATION
BY FRESH ISOLATES OF HUMAN CYTOMEGALOVIRUS. JOURNAL --
INFECT. DIS., 1984; 153: 1084-1091.
- 47.- SHEKARCHI, I. G., SERVER, J. L., NERURKAR, L. AND FUC-
CILLO, D.: COMPARISON OF ENZYME-LINKED IMMUNOSORBENT -
ASSAY WITH ENZYME-LINKED FLUORESCENCE ASSAY WITH AUTO-
MATED READERS FOR DETECTION OF RUBELLA VIRUS ANTIBODY
AND HERPES SIMPLEX VIRUS. J. CLINICAL MICROBIOLOGY, --
1984; 21: 92-96.
- 48.- SIMMONS, L. MATAS, J., RATTAZZI, C., BALFOUR, H., HO--
WARD, J. AND NAJARIAN, S.: CLINICAL CHARACTERISTICS OF
THE LETHAL CYTOMEGALOVIRUS INFECTION FOLLOWING RENAL --
TRANSPLANTATION. SURGERY, 1977; 82: 537-546.
- 49.- SOULILLOU, J. P.: LOS INJERTOS DE ORGANOS. MUNDO CIEN--
TIFICO, 1986; 60: 732-745.
- 50.- STAGNO, S., PASS, R. F., DWORSKY, M. E., HENDERSON, R.
E., MOORE, E. G., WALTON, P. D., AND ALFORD, C. A.: --
CONGENITAL CYTOMEGALOVIRUS INFECTION: THE RELATIVE IM-
PORTANCE OF PRIMARY AND RECURRENT MATERNAL INFECTION -
N. ENGL. J. MED., 1982; 306: 945-949.

- 51.- STINSKI, M. F.: SYNTHESIS OF PROTEINS AND GLYCOPROTEINS IN CELL INFECTED WITH HUMAN CYTOMEGALOVIRUS. J. VIROLOGY, 1977; 23: 751-767.
- 52.- STINSKI, M. F., THOMSON, D. R., STEINBERG, R. M. AND - GOLDSTEIN, L. C.: ORGANIZATION AND EXPRESSION OF THE - IMMEDIATE EARLY GENES OF HUMAN CYTOMEGALOVIRUS. J. VIROLOGY, 1983; 46: 1-14.
- 53.- STITES, D., STORO, J., FUDENBERG, H. AND WELLS, V.: -- INMUNOLOGÍA BÁSICA Y CLÍNICA, MÉXICO, D. F., EDIT. EL MANUAL MODERNO, S. A., 1985; P.P. 98, 132-151, 499-506.
- 54.- TOURKANTONIS, A. AND LAZARIDIS, A.: INTERACTION BETWEEN CYTOMEGALOVIRUS AND RENAL TRANSPLANT REJECTION. - KIDNEY INTERNATIONAL, 1983; 23: S-46-49.
- 55.- VANGELISTA, A., FRASCA, G. M., STEFONI, S. AND BONOMINI, V.: GRAFT BIOPSY IN RENAL TRANSPLANTATION: CORRELATION WITH CLINICAL IMMUNOLOGICAL AND VIROLOGICAL INVESTIGATIONS. KIDNEY INTERNATIONAL, 1983; 23: S-41-45.
- 56.- VOLLER, A. AND SVIGNY.: ENZYME-LINKED IMMUNOSORBENT - ASSAY (ELISA). BLACKWELL SCIENTIFIC PUBLICATIONS, 1981; CHAP. 8: 157-169.
- 57.- VOLLER, A., BIDWELL AND BARTHTT, A.: THE ENZYME LINKED IMMUNOSORBENT ASSAY (ELISA). LONDON, 1979; P.P. 7-41, 51-53.
- 58.- WATHER, M. W. AND STINSKI, M. F.: TEMPORAL PATTERNS OF HUMAN CYTOMEGALOVIRUS TRANSCRIPTION: MAPPING OF THE VL

RAL RNAS SYNTHESIZED AT IMMEDIATE EARLY, EARLY AND LATE TIMES AFTER INFECTION. J. VIROLOGY, 1982; 41: 462-477.

- 59.- WEIMAR, W., KRAMER, P., BIJNEN, A., JEEKEEL, J., ROTH-BARTH, P. AND MASUREL, N.: THE INCIDENCE OF CYTOMEGALOVIRUS AND HERPES SIMPLEX VIRUS INFECTIONS IN RENAL ALLOGRAFT RECIPIENTS TREATED WITH HIGH DOSE RECOMBINANT LEUCOCYTE INTERFERON: A CONTROLLED STUDY. SCAND. J. UROL. NEPHROL., 1985; 92: 37-39.
- 60.- WILHELM, J., MATTER, L. AND SCHOPFER, K.: THE RISK OF TRANSMITTING CYTOMEGALOVIRUS TO PATIENTS RECEIVING BLOOD TRANSFUSIONS. JOURNAL INFECT. DIS., 1986; 154: 164-171.
- 61.- WINCHESTER, J. F., GELFAND, M. C., FOGGH, M. L., HELFRICH, G. B. AND SCHREINER, G. E.: EARLY INDICATORS OF RENAL ALLOGRAFT REJECTION. KIDNEY INTERNATIONAL, 1983; 23: S-34-40.
- 62.- YUNG-NAN, L., KARI, B. AND GHRZ, R. C.: HUMAN IMMUNE RESPONSE TO MAJOR HUMAN CYTOMEGALOVIRUS GLYCOPROTEIN - COMPLEXES. JOURNAL OF VIROLOGY, 1988; 62: 1066-1070.
- 63.- ZIEGELMAYER, R., BEHRENS, F. AND ENDERS, G.: ELISA: DEMONSTRATION OF IgG AND IgM ANTIBODIES IN INFECTIONS WITH CYTOMEGALOVIRUS (CMV) AND RUBELLA VIRUS. MEDICAL LABORATORY, 1980; 8: 16-25.