

Riesgo de complicaciones virales postrasplante en candidatos a trasplante renal con donante vivo

Risk of viral post-transplant complications in living donor kidney transplant candidates

Lelyem Marcell Rodríguez^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-7085-9185>

Delfina Teresa Costales Elizalde¹ <https://orcid.org/0000-0002-8497-7198>

Luz Mireya Morera Barrios¹ <https://orcid.org/0000-0002-8604-421X>

Arturo Chang Monteagudo¹ <https://orcid.org/0000-0002-0843-372X>

¹Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: rchematologia@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: El trasplante renal con donante vivo se promueve en Cuba y en el resto del mundo. La definición del riesgo de complicaciones postrasplante por citomegalovirus (CMV) y virus de Epstein Barr (EBV) es parte de las pruebas de compatibilidad pretrasplante.

Objetivo: Determinar el riesgo de complicaciones postrasplante con estos virus en pacientes cubanos candidatos a trasplante renal con donante vivo.

Método: Se determinaron anticuerpos IgG anti-CMV e IgG anti-EBV por ensayo de inmunoabsorción ligado a enzima en 301 muestras de candidatos a TRDV y 390 de posibles donantes recibidas, entre julio de 2013 y julio de 2019, en el laboratorio de Histocompatibilidad del Instituto de Hematología e Inmunología.

Resultados: En los candidatos a trasplante renal con donante vivo la seroprevalencia del EBV fue mayor que la del CMV y ambas aumentaron con la edad. El 100 % de los pacientes de grupo sanguíneo AB tuvieron EBV y CMV. No existió dependencia entre los anticuerpos anti-EBV y anti-CMV con los anticuerpos anti-HLA, la edad, sexo, color de la piel, grupo sanguíneo, hepatitis B y C, tipo de diálisis, trasplantes y transfusiones previas. El 7,3 % de los pacientes presentaron alto riesgo de complicaciones postrasplante.

Conclusiones: La seroprevalencia de CMV y EBV en los candidatos a trasplante renal con donante vivo cubanos es alta, por lo que pocos tienen riesgo alto de complicaciones postrasplantes debido a estos virus.

Palabras clave: anticuerpos anti-citomegalovirus; anticuerpos antivirales de Epstein Barr; donante vivo; trasplante renal.

ABSTRACT

Introduction: Living donor kidney transplant is promoted in our country and the rest of the world. The definition of Cytomegalovirus (CMV) and Epstein Barr virus (EBV) post-transplant complications risk is part of pretransplant compatibility tests.

Objective: To assess post-transplant complication risk with these viruses in Cuban candidates to living donor kidney transplant.

Methods: Detection of IgG anti-CMV and IgG anti-EBV antibodies by enzyme-linked immunosorbent assay was performed on 301 recipients and 390 living donors' serum samples received, from July 2013 to July 2019, at the Histocompatibility department of the Institute of Hematology and Immunology.

Results: In candidates to living donor kidney transplant, EBV seroprevalence was greater than CMV's and increased with age. The 100% of AB blood group had CMV and EBV. There was no association between IgG anti-CMV and IgG anti-EBV antibodies and anti-HLA antibodies, age, gender, skin color, blood group, hepatitis B and C, dialysis type, previous transplants, and transfusions. The 7.3% of patients were labeled as post-transplant complications high risk.

Conclusions: The seroprevalence of CMV and EBV in living donor kidney transplant Cuban candidates is high, that's why patients with high risk for post-transplant complications due to these viruses are a few.

Keywords: anti-Cytomegalovirus antibodies; anti-Epstein Barr virus antibodies; living donor; kidney transplant.

Recibido: 04/03/2022

Aceptado: 26/04/2022

Introducción

El trasplante renal, específicamente el trasplante renal con donante vivo (TRDV)^(1,2) es el mejor tratamiento para los pacientes en insuficiencia renal terminal, pues tiene mejor tasa de supervivencia, mejor calidad de vida y menos dependencia de los servicios sanitarios de salud que la diálisis.^(2,3) Este se promueve en todas partes del mundo y Cuba no es la excepción, debido a la insuficiente disponibilidad de riñones de donantes cadavéricos⁽³⁾ y a sus mejores resultados.^(3,4)

Las pruebas de compatibilidad pretrasplante se realizan tanto a candidato a trasplante renal como a su posible donante, la detección del estado serológico frente al Citomegalovirus (CMV) y el virus de Epstein Barr (EBV) (IgG anti-CMV e IgG anti-EBV, respectivamente). La presencia de estos anticuerpos informa que ya ocurrió la infección primaria o primoinfección con estos virus.^(5,6)

Este estudio tuvo valor pronóstico acerca del riesgo de complicaciones postrasplante del posible receptor debido a estos virus: siendo de riesgo bajo, cuando ambos, donante y receptor, son IgG negativos (R-/D-); riesgo intermedio, cuando el receptor es IgG positivo y el donante es IgG negativo o IgG positivo (R+/D+ o -) y riesgo alto, cuando el receptor es IgG negativo y el donante es IgG positivo (R-/D+).⁽⁵⁾

La importancia de precisar si ya ocurrió la primoinfección con el CMV y el EBV radica en que no solo son responsables de la mayoría de las complicaciones postrasplante de tipo infeccioso que pueden llevar de forma directa o indirecta al rechazo agudo y crónico con pérdida del injerto en el trasplante de órganos sólido^(5,6,7) y de progenitores hematopoyéticos⁽⁸⁾ sino que aquellos pacientes con riesgo alto son los que peor llevarán estas complicaciones.^(5,6) Esto se debe a que son pacientes sin memoria inmunológica expositiva previa, por lo que no tienen una respuesta inmunológica adecuada frente a la replicación viral, ni pueden crearla por la terapia inmunosupresora a la que son sometidos.⁽⁹⁾ Proveer de esta información al médico de asistencia antes del trasplante permite que se tomen las medidas profilácticas correspondientes de acuerdo con el riesgo del paciente.⁽⁶⁾

En nuestro país existen estudios previos de seroprevalencia del CMV y el EBV en pacientes en espera de trasplante renal con donante cadavérico (TRDC)⁽⁵⁾ y de progenitores hematopoyéticos⁽⁸⁾ y aunque en la investigación del año 2017 se mencionó la seroprevalencia de estos virus en pacientes candidatos a TRDV⁽⁴⁾ no se abordaron los factores de riesgo asociados a estas infecciones.

El objetivo de esta investigación fue determinar el riesgo de complicaciones postrasplante por CMV y EBV en pacientes cubanos candidatos a TRDV.

Método

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, de corte transversal.

A las muestras de 301 candidatos a TRDV y 309 de sus posibles donantes, recibidas de julio del 2013 a julio del 2019 en el Departamento de Histocompatibilidad del Instituto de Hematología e Inmunología, se les determinó anticuerpos IgG anti-CMV e IgG anti-EBV por Ensayo de inmunoabsorción ligado a enzima (ELISA) de tipo heterogéneo, indirecto, no competitivo. Se utilizaron los estuches comerciales: Cytomegalovirus IgG ELISA y Epstein-Barr virus VCA IgG de la compañía IBL International, en un analizador automatizado tipo ChemWell® (*Awareness Technology, Inc., EE.UU.*). La detección de anticuerpos IgG anti-HLA se realizó primero por ELISA (estuches comerciales: *LIFECODES QuikScreen* y *LIFECODES B-Screen*, para la determinación de anticuerpos anti-HLA clase I y II, respectivamente) y luego por tecnología XMAP de Luminex utilizando el estuche comercial *LIFECODES LifeScreen Deluxe* (*Immucor Transplant Diagnostics, Inc., EE.UU.*). En todas las técnicas se siguieron las instrucciones del fabricante.

La información sobre las variables de estudio se obtuvo de las planillas de Estudio inicial que se llenan y envían por el médico de asistencia con la solicitud de los estudios de compatibilidad donante-receptor, siguiendo las normas Éticas de la Asociación Médica Mundial.

Se utilizó la comparación de proporciones para los análisis de seroprevalencia y el Chi-cuadrado para detectar dependencia de los anticuerpos anti-EBV y anti-CMV con la edad, sexo, color de la piel, grupo sanguíneo, sensibilización con anticuerpos anti-HLA, hepatitis B (VHB) y C (VHC), tipo de diálisis, trasplantes y transfusiones previas. Se consideró la $p < 0,005$ como significativa. Se catalogó el riesgo de complicaciones postrasplante según la presencia de IgG anti-CMV y IgG anti-EBV en el candidato a trasplante renal (R) y su posible donante (D): riesgo bajo: (R-/D-), riesgo intermedio: (R+/D+ o -) y riesgo alto: (R-/D+).

Resultados

El 47,8 % de los pacientes candidatos a TRDV tenían entre 20 y 40 años. Existió predominio del color de piel blanca (67,1 %) y del sexo masculino (60,4 %).

La seroprevalencia del EBV fue mayor que la del CMV, aunque no significativa.

La seroprevalencia del CMV fue menor que la del EBV en los menores de 40 años y se igualaron en los mayores de 41 años, siendo del 100 % en los pacientes con más de 60 años. No existió diferencia significativa entre la seroprevalencia de ambos virus en los grupos etarios (Tabla 1).

Tabla 1 - Edad y seroprevalencia del CMV y el EBV

Seroprevalencia	Total	Menos de 20	20-40	41-60	Más de 60
IgG anti-CMV (%)	92,7	71,4	93,8	94,2	100
IgG anti-EBV (%)	95,0	90,5	95,8	94,2	100
p(cp)	0,3205	0,2385	0,5958	1,000	1,000

Leyenda: CMV: citomegalovirus, EBV: virus de Epstein Barr, p(cp): Comparación de proporciones

Los hombres tuvieron una seroprevalencia del CMV ligeramente mayor que las mujeres (93,4 % vs. 91,6 %), mientras que las mujeres tuvieron una ligera seroprevalencia mayor con respecto al EBV (96,6 % vs. 94 %), pero no significativa ($p=0,7163$ y $p=0,4384$).

El grupo sanguíneo con mayor seroprevalencia viral fue el AB (100 % para ambos virus).

El grupo sanguíneo B presentó el segundo lugar de seroprevalencia para el CMV, seguido por el O y el A.

Para el EBV la seroprevalencia fue de mayor a menor: grupos sanguíneo A, B y O. La seroprevalencia del EBV fue mayor en el grupo sanguíneo A, mientras que el CMV predominó en el grupo sanguíneo B, pero sin ser significativas (Tabla 2).

Tabla 2 - Grupo sanguíneo y seroprevalencia del CMV y EBV

Seroprevalencia	Grupo sanguíneo A	Grupo sanguíneo B	Grupo sanguíneo AB	Grupo sanguíneo O
IgG anti-CMV (%)	90,1	97,1	100	93
IgG anti-EBV (%)	97,0	94,1	100	93,6
p(cp)	0,0854	1,000	1,000	1,000

Leyenda: CMV: citomegalovirus, EBV: virus de Epstein Barr, p(cp): Comparación de proporciones

No existió asociación entre la IgG anti-EBV, la IgG anti-CMV y la presencia de anticuerpos anti-HLA de clase I y II (Tabla 3).

Tabla 3 - Anticuerpos anti-HLA y anticuerpos anti-CMV y anti-EBV

Tipo de anticuerpo		Anticuerpos anti-HLA clase I		Anticuerpos anti-HLA clase II	
		Si	No	Si	No
IgG anti-CMV	Positivo/Eqv	86	193	57	222
	Negativo	8	14	3	19
	Total	94	207	60	241
	p(χ^2)	0,5894		0,4425	
IgG anti-EBV	Positivo/Eqv	89	197	57	229
	Negativo	5	10	3	12
	Total	94	207	60	241
	p(χ^2)	0,8568		0,9947	

Leyenda: CMV: citomegalovirus, EBV: virus de Epstein Barr, p(χ^2): Chi-cuadrado, Eqv: equívoco.

No existió asociación entre la presencia de anticuerpos IgG anti-CMV e IgG anti-EBV y el color la piel (p=0,2022 y p=0,1345), el sexo (p=0,5553 y p=0,2957), el grupo sanguíneo (p=0,4419 y p=0,5659), el antecedente de transfusiones sanguíneas (p=0,8578 y p=0,5384), los trasplantes previos (p=0,4217 y p=0,1965), el tipo de diálisis (p=0,3756 y p=0,1240), la presencia de hepatitis B (p=0,1712 y p=0,6447) y de hepatitis C (p=0,8407 y p=0,8480).

El 92,7 % y el 95 % de los pacientes presentaron riesgo intermedio de presentar complicaciones postrasplante por CMV y EBV. El riesgo fue alto solo en el 7,3 % del total de parejas receptor-donante (6,6 % para CMV y 3,3 % para EBV). La compatibilidad serológica receptor-donante fue similar en ambos virus (Tabla 4).

Tabla 4 - Riesgo de complicaciones postrasplante por citomegalovirus (CMV) y virus de Epstein Barr (EBV)

Riesgo de complicaciones	CMV		EBV		p(cp)
	No.	%	No.	%	
Alto riesgo (R-/D+)	20	6,6	10	3,3	0,0919
Riesgo medio (R+/D- o +)	279	92,7	286	95,0	0,3086
Riesgo bajo (R-/D-)	2	0,7	5	1,7	0,4470
p(χ^2)	0,0951				-

Leyenda: CMV: citomegalovirus, EBV: virus de Epstein Barr, p(cp): Comparación de proporciones p(χ^2): Chi-cuadrado, R: candidato a trasplante renal, D: donante.

Discusión

En estudios anteriores realizados por este mismo laboratorio en pacientes del TRDC (año 2016)⁽⁵⁾ y TRDV (año 2017)⁽⁴⁾ se reportaron predominio del sexo masculino y grupos etarios similares a la presente investigación.

Los hombres son más afectados que las mujeres por la Enfermedad Renal Crónica (ERC) y por lo tanto se encuentran en mayor riesgo de tener insuficiencia renal terminal tributaria de trasplante.^(10,11)

Un fenómeno reportado a nivel mundial es el traslado de las enfermedades crónicas no transmisibles, como la ERC, a grupos cada vez más jóvenes de pacientes.⁽¹²⁾ Esto se debe a que los factores de riesgo vascular renal están vinculados a estilos de vida como el hábito fumar, la obesidad y la inactividad física,⁽¹³⁾ que ganan terreno en este grupo etario.⁽¹⁴⁾ Aunado a que los factores de riesgo vascular que dañan el riñón también provocan hipertensión arterial (HTA) y diabetes mellitus, las dos primeras causas de ERC.⁽¹⁵⁾

Algunos autores han reportado que los descendientes de afroamericanos, hispanos e indios tienen mayor riesgo de hipertensión arterial y de ERC que los caucásicos.^(11,16) En nuestro país existe una mezcla racial, en donde los individuos poseen antecesores de diferentes razas, por lo que el color de la piel no es una garantía de diferencias genéticas propias.⁽¹⁷⁾ Las personas cubanas de piel blanca pueden tener genes de riesgo de ERC e HTA asociados a otros grupos étnicos.

La seroprevalencia de CMV varía según la región y el país, oscilando entre el 30 al 97%,^(9,18) mientras que la del EBV se estima sea mayor del 90 % a nivel mundial.⁽¹⁹⁾ En Cuba se han reportado seroprevalencias elevadas de ambos virus.^(4,5,8) En el estudio del año 2016, el CMV tuvo mayor seroprevalencia, aunque no significativa con respecto al EBV.⁽⁵⁾ En el del 2017, la seroprevalencia del EBV fue mayor que la del CMV.⁽⁴⁾ Algunos países reportan aumento de la seroprevalencia del EBV,^(20,21) pero se desconoce si es un fenómeno que también sucede en nuestro medio, pues no se han realizado estudios epidemiológicos grandes de seroprevalencia poblacional en Cuba a lo largo de los años.

La asociación entre estos virus y la edad cambia de una investigación a otra. Hay investigadores que si la han hallado,⁽²²⁾ mientras otros no,⁽²³⁾ pero todos concuerdan en que la seroprevalencia de la infección con CMV y EBV aumentan con la edad.^(18,20,22,23,24)

La mayoría de los autores describen una seroprevalencia del CMV mayor en mujeres que en hombres y⁽²⁴⁾ otros lo contrario.⁽²⁵⁾ Algunos autores no detectaron diferencias entre sexos con respecto a la seroprevalencia del EBV,⁽²⁶⁾ mientras que *Beader* y otros hallaron que las mujeres

tenían mayor seroprevalencia que los hombres, con una asociación significativa entre sexo y EBV.⁽²²⁾

Una de las posibles explicaciones a la mayor seroprevalencia de estos virus en mujeres es que ellas se encuentran en mayor contacto con los niños, que representan una forma de transmisión horizontal para madres, mujeres embarazadas y para aquellas en ocupaciones asociadas con su exposición.⁽²⁵⁾ Otra posible teoría se basa en la transmisión sexual de ambos virus, pues durante la infancia no se reportan diferencias significativas de la seroprevalencia entre niños y niñas. Con estos virus puede ocurrir algo análogo a lo que ocurre con el Virus de Inmunodeficiencia Humano (VIH), en el que la transmisión de hombres a mujeres es más eficiente que de mujeres a hombres, debido a que las mujeres presentan mayor superficie de mucosa expuesta durante el coito.⁽²⁷⁾

Mahmood y otros, describen una seroprevalencia del 100 % de la IgG anti-CMV en el grupo sanguíneo AB, del 95% en los pacientes O positivos y no encontraron asociación entre la seropositividad al CMV y el grupo sanguíneo⁽²³⁾ lo que es similar a lo detectado en estudio y por *Varga* y otros.⁽²⁴⁾

Mahmood y otros reportó una seroprevalencia en el grupo A ligeramente mayor que en el B.⁽²³⁾ *Al Taie* y otros describen al grupo sanguíneo AB como el de mayor seroprevalencia con infección del EBV, seguido del A, O y el B.⁽²⁸⁾

Varga M y otros tampoco hallaron diferencias significativas entre las seroprevalencia del CMV y el EBV en los distintos grupos sanguíneos.⁽²⁴⁾

Muchos reportes se han suscitado en las últimas dos décadas acerca de los antígenos de los grupos sanguíneos como receptores de virus, bacterias y parásitos.⁽²⁸⁾ Se conoce que los antígenos específicos del grupo sanguíneo A se encuentran en patógenos y son neutralizados por los anticuerpos naturales de los grupos sanguíneos O y B. Los individuos del grupo sanguíneo AB son más susceptibles a las enfermedades infecciosas, eso se debe a que no tienen anticuerpos naturales (entre ellos anti-A) en su suero.⁽²⁸⁾ Esto podría ser una posible explicación a la alta seroprevalencia de ambos virus encontrada, por varios autores, en este grupo sanguíneo.

En los estudios del 2016 y 2017^(4,5) se detectó asociación entre anticuerpos anti-HLA y la IgG anti-CMV, no así con la IgG anti-EBV.

Los anticuerpos anti-HLA se encuentran relacionados con el rechazo a trasplante⁽⁷⁾ y la supervivencia a largo plazo de los pacientes con trasplante renal.⁽²⁹⁾ La producción de estos anticuerpos se debe principalmente a eventos sensibilizantes como: transfusiones sanguíneas, embarazos y trasplantes previos, pero la evidencia sustenta que su aparición puede estar también asociada a infecciones o vacunación.⁽³⁰⁾

Los llamados efectos indirectos del CMV: su asociación con el rechazo inmunológico, arterioesclerosis e infección secundaria con bacterias y hongos durante el trasplante de órganos sólidos y de células progenitoras hematopoyéticas se conoce con certeza⁽¹⁸⁾ y se sospecha que su proliferación es un factor de riesgo para la aparición de anticuerpos anti-HLA.^(29,31)

Parajuli y otros concluyeron que pacientes con anticuerpos anti-HLA contra panel (PRA) >80 % o pacientes con altos niveles de anticuerpos anti-HLA, pudieran estar protegidos ante el riesgo de enfermedad por CMV postrasplante, debido a que se les pone especial cuidado en las terapias inmunosupresoras y protocolos antivirales, o porque pueden tener una respuesta inmunológica más potente,⁽⁷⁾ pero otro estudio demostró que el aumento o disminución de los anticuerpos anti-HLA específicos de donante (DSA) no provocó aumento del título de los anticuerpos anti-CMV.⁽³⁰⁾ Esto se debe a que durante el alo-reconocimiento de las moléculas HLA no hay activación de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP).⁽³⁰⁾

Ettenger y otros no encontraron asociación entre la serología pretrasplante (del CMV y EBV) y la formación de anticuerpos anti-HLA de nueva síntesis o síntesis “*de novo*” en un seguimiento postrasplante durante el primer año,⁽³²⁾ pero *D’Orsogna* y otros hacen referencia a otro estudio en el que aumentó el título y la fuerza de los anticuerpos anti-HLA tras una infección viral. El aumento del título fue dentro del mismo grupo de reacción cruzada (CREG), lo que implica un aumento de las especificidades existentes y no la formación de anticuerpos de síntesis “*de novo*”.^(30,31) La relación entre infección y aumento de los anticuerpos anti-HLA se piensa sea secundaria a la presencia de una respuesta robusta de linfocitos B de memoria debido a la liberación de citocinas proinflamatorias.⁽³¹⁾

La transmisión del EBV y CMV puede ser por transfusiones sanguíneas y el trasplante de órganos.^(26,33) En el estudio del 2016, detectó asociación entre la IgG anti-CMV y el sexo, las transfusiones sanguíneas y la hepatitis C (VHC),⁽⁵⁾ pero no en este, lo que puede deberse al mayor tamaño muestral y predominio de pacientes del TRDC del primero. En ese estudio tampoco se detectó asociación entre la presencia de la IgG anti-CMV e IgG anti-EBV con los trasplantes previos o la positividad a hepatitis B (VHB).⁽⁵⁾

Está bien documentado que los pacientes en hemodiálisis tienen respuestas inmunes dañadas, lo que se traducen en altas tasas de prevalencia de infecciones virales, incluida la del CMV⁽³³⁾ y la EBV.⁽²⁶⁾

Vilibic-Cavlek T y otros reportan la hemodiálisis como un predictor significativo de la seropositividad al CMV y que su alta prevalencia, en los pacientes sometidos a hemodiálisis, puede deberse a las transfusiones sanguíneas frecuentes o a la exposición al CMV durante el

proceso hemodialítico.⁽³³⁾ El EBV tiende a causar más problemas en pacientes inmunodeprimidos por enfermedades, como los pacientes en hemodiálisis y trasplantados.⁽²⁶⁾

El efecto inmunomodulador del virus de la hepatitis C provoca aumento de la coinfección con el CMV⁽³⁴⁾ y la coinfección del CMV como factor de riesgo para la recurrencia del VHB se ha descrito en pacientes trasplantados con órganos sólidos,⁽³⁵⁾ pero no en el trasplante de progenitores hematopoyéticos.⁽³⁶⁾

La coinfección de EBV y VHC provoca mayor replicación de este último, que cuando la VHC no concomita con el EBV. Esto se debe a que la proteína EBNA1 (*EBV-encoded nuclear antigen 1*) del EBV aumenta la replicación viral del VHC.⁽³⁷⁾ La asociación de la hepatitis B y EBV no se encuentra muy estudiada, aunque se plantea que este último provoca hepatitis aguda severa con tendencia a la cronicidad de la Hepatitis B.⁽³⁸⁾

Varios factores de riesgo han sido reportados asociados a la infección con CMV en pacientes renales trasplantados, entre ellos: factores ambientales, geográficos, económicos, condiciones del hospedero como: la edad, comorbilidades, enfermedades subyacentes, leucopenia, linfopenia, tiempo de isquemia fría, factores genéticos y el estatus inmunológico. Sin embargo, el factor de riesgo determinante es la incompatibilidad serológica entre donante y receptor, siendo el primero positivo y el segundo negativo.^(9,39,40)

En cuanto a los factores de riesgo para la infección con EBV se citan la edad, ser del sexo femenino, pertenecer a un grupo étnico no caucásico y vivir en hogares con privaciones socioeconómicas.⁽²⁰⁾ Mientras que la incompatibilidad de genes HLA, la enfermedad de injerto contra hospedero, el uso de globulina anti-timocítica y la reactivación del CMV han sido descritos como factores responsables de la infección postrasplante con EBV.⁽⁴¹⁾

Algunos autores no reportan a la incompatibilidad serológica entre receptor y donante como un factor de riesgo significativo para la aparición de EBV postrasplante,⁽⁴¹⁾ mientras que otros autores si la describen como factor de riesgo de importancia para la aparición de desórdenes linfoproliferativos postrasplante, que van desde la mononucleosis infecciosa hasta procesos monoclonales malignos.⁽³⁹⁾

La mayoría de los pacientes presentaron riesgo intermedio por incompatibilidad serológica donante-receptor y solo un porcentaje pequeño fue de riesgo alto de complicaciones postrasplante con estos virus. Esto se debe a la elevada seroprevalencia de ambos virus en esta de población.

Referencias bibliográficas

1. Villafuerte-Ledesma HM, De Sousa-Amorim E, Peri L, Musquera M, Palou E, Lozano M, *et al.* Impact of Discards for Living Donor Kidney Transplantation in a Transplant Program. *Transplant Proc.* 2019;51(10):3222-6. DOI: <https://10.1016/j.transproceed.2019.09.008>
2. Kaya B, Erturk D, Paydas S, Demir E, Balal M, Gocum H. Evaluation of Living Kidney Donor and Recipient Candidates: The Experience of Our Center. *Transplant Proc.* 2019;51(7):2205-9. DOI: <https://10.1016/j.transproceed.2019.04.071>
3. Valdivia-Arencibia J, Gutiérrez-Gutiérrez C, Méndez-Felipe D, Delgado-Almora E, Treto-Ramírez J, Fernández-Maderos I. Supervivencia en pacientes con trasplante renal. Factores pronósticos. *Invest Medico quir.* 2013;5(2):253-75.
4. Marcell-Rodríguez L, Núñez-Gómez M, Morera-Barrios LM, Bencomo-Hernández A, ChangMonteagudo A, Ustariz-García C Caracterización de los anticuerpos anti-HLA en receptores de trasplante renal de donante vivo relacionado. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* 2017;33(S1) [acceso 04/02/2022] Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/759>
5. Marcell Rodríguez L, Morera Barrios LM, Costales Elizalde DT, Chang Monteagudo A, Ustariz García C, Bencomo Hernández A Anticuerpos anticitomegalovirus y antiviral de Epstein Barr pretrasplante renal en Cuba. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* 2016;32(4) [acceso 04/02/22]. Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/463>
6. Pretagostini R, Poli L, Lai Q, Russo G, Nudo F, Garofalo M, *et al.* Pre-Emptive Therapy for the Treatment of Cytomegalovirus After Kidney Transplantation. *Transplant Proc.* 2017;49(4):638-41. DOI: <https://10.1016/j.transproceed.2017.02.019>
7. Parajuli S, Muth BL, Turk JA, Astor BC, Mohammed M, Mandelbrot DA, *et al.* In Kidney Transplant Recipients with a Positive Virtual Crossmatch, High PRA was Associated With Lower Incidence of Viral Infections. *Transplantation.* 2016;100(3):655-61. DOI: <https://10.1097/tp.0000000000001061>
8. Costales Elizalde D, Morera Barrios LM, González García N, Chang Monteagudo A, Marcell Rodríguez L, Ustariz García CR, *et al.* Anticuerpos anticitomegalovirus y antiviral de Epstein Barr en pacientes cubanos en espera de trasplante hematopoyético. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* 2017;33:1-9. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892017000200011&nrm=iso

9. Babazadeh A, Javanian M, Oliaei F, Akbari R, Akbarzadepasha A, Bijani A, *et al.* Incidence and risk factors for cytomegalovirus in kidney transplant patients in Babol, northern Iran. *Caspian J Intern Med.* 2017;8(1):23-9. PMID: 28503279.
10. Chang PY, Chien LN, Lin YF, Wu MS, Chiu WT, Chiou HY. Risk factors of gender for renal progression in patients with early chronic kidney disease. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(30):e4203. DOI: <https://10.1097/md.0000000000004203>
11. Kazancioğlu R. Risk factors for chronic kidney disease: an update. *Kidney Int Suppl (2011).* 2013;3(4):368-71. DOI: <https://10.1038/kisup.2013.70>
12. Sentell T, Choi SY, Ching L, Quensell M, Keliikoa LB, Corriveau É, *et al.* Prevalence of Selected Chronic Conditions Among Children, Adolescents, and Young Adults in Acute Care Settings in Hawai'i. *Prev Chronic Dis.* 2020;17:E67. DOI: <https://10.5888/pcd17.190448>
13. Stengel B, Tarver-Carr ME, Powe NR, Eberhardt MS, Brancati FL. Lifestyle Factors, Obesity and the Risk of Chronic Kidney Disease. *Epidemiology.* 2003;14(4):479-87. DOI: <https://10.1097/01.EDE.0000071413.55296.c4>
14. Andersson C, Vasan RS. Epidemiology of cardiovascular disease in young individuals. *Nat Rev Cardiol.* 2018;15(4):230-40. DOI: <https://10.1038/nrcardio.2017.154>
15. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic kidney disease. *Lancet* 2017;389:1238-52. DOI: [https://10.1016/S0140-6736\(16\)32064-5](https://10.1016/S0140-6736(16)32064-5)
16. Hounkpatin HO, Fraser SDS, Honney R, Dreyer G, Brettle A, Roderick PJ. Ethnic minority disparities in progression and mortality of pre-dialysis chronic kidney disease: a systematic scoping review. *BMC Nephrology.* 2020;21(1):217. DOI: <https://10.1186/s12882-020-01852-3>
17. Morera Barrios LM, Chang Monteagudo A, García García MdA, de la Guardia O, Ustariz García C, Marcell Rodríguez L, *et al.* Frecuencia de genes HLA en pacientes con insuficiencia renal crónica procedentes del occidente y centro de Cuba. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* 2015;31:32-40. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892015000100004&nrm=iso
18. Zuhair M, Smit GSA, Wallis G, Jabbar F, Smith C, Devleeschauwer B, *et al.* Estimation of the worldwide seroprevalence of cytomegalovirus: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol.* 2019;29(3):e2034. DOI: <https://10.1002/rmv.2034>
19. Fourcade G, Germe R, Guerber F, Lupo J, Baccard M, Seigneurin A, *et al.* Evolution of EBV seroprevalence and primary infection age in a French hospital and a city laboratory network, 2000-2016. *PLoS One.* 2017;12(4):e0175574.doi:10.1371/journal.pone.0175574

20. Kuri A, Jacobs BM, Vickaryous N, Pakpoor J, Middeldorp J, Giovannoni G, *et al.* Epidemiology of Epstein-Barr virus infection and infectious mononucleosis in the United Kingdom. BMC Public Health. 2020;20(1):912. DOI: <https://10.1186/s12889-020-09049-x>
21. Farid E, Al-Biltagi M. Trend and seroprevalence of Epstein-Barr virus in Bahrain: 2001–2015. East Mediterr Health J. 2018;23(12):821-9. DOI: <https://10.26719/2017.23.12.821>
22. Belder N, Kolarić B, Slaćanac D, Tabain I, Vilibić-Čavlek T. Seroepidemiological study of Epstein-Barr virus in different population groups in Croatia. Isr Med Assoc J. 2018;20(2):86-90. Disponible en: <https://www.ima.org.il/FilesUploadPublic/IMAJ/0/272/136222.pdf>
23. Mahmood R, Malik F, Hussain S, Ashfaq K, Akhtar T, Alam MR, *et al.* Seroprevalence of cytomegalovirus among blood donors in local population. Int J Pharm Chem 2014;4:146-50. DOI: <https://10.7439/ijpc>
24. Varga M, Görög D, Kári D, Környei E, Kis É, Túryné HJ, *et al.* Cytomegalovirus seroprevalence among solid organ donors in Hungary: correlations with age, gender, and blood group. Transplant Proc. 2011;43(4):1233-5. DOI: <https://10.1016/j.transproceed.2011.03.067>
25. Tiguman GMB, Poll LB, Alves CEC, Pontes GS, Silva MT, Galvao TF. Seroprevalence of cytomegalovirus and its coinfection with Epstein-Barr virus in adult residents from Manaus: a population-based study. Rev Soc Bras Med Trop. 2020;53:e20190363. DOI: <https://10.1590/0037-8682-0363-2019>
26. Samiei RN, Mahmoudvand S, Shokri S, Makvandi M, Shahbazian H, Pirmoradi R, *et al.* The frequency of Epstein-Barr virus among hemodialysis patients, Ahvaz, Iran. Iran J Microbiol. 2019;11(1):75-9. DOI: <https://10.18502/ijm.v11i1.709>
27. Berntsson M, Dubicanac L, Tunbäck P, Ellström A, Löwhagen GB, Bergström T. Frequent detection of cytomegalovirus and Epstein-Barr virus in cervical secretions from healthy young women. Acta Obstet Gynecol Scand. 2013;92(6):706-10. DOI: <https://10.1111/aogs.12134>
28. Taie AA, Ibraheem MA, Fadhil KB. Epstein-barr virus infection in thalassemia patients related to blood group in Mosul / Iraq. Ann Tropical Med Public Health. 2019;22:136-45. DOI: <https://10.36295/asro.2019.220815>
29. Guinault D, Del Bello A, Lavayssiere L, Nogier MB, Cointault O, Congy N, *et al.* Outcomes of kidney transplant recipients admitted to the intensive care unit: a retrospective study of 200 patients. BMC Anesthesiol. 2019;19(1):130. DOI: <https://10.1186/s12871-019-0800-0>
30. D'Orsogna L, van den Heuvel H, van Kooten C, Heidt S, Claas FHJ. Infectious pathogens may trigger specific allo-HLA reactivity via multiple mechanisms. Immunogenetics. 2017;69(8-9):631-41. DOI: <https://10.1007/s00251-017-0989-3>

31. Krishnan NS, Zehnder D, Daga S, Lowe D, Lam FT, Kashi H, *et al.* Behaviour of Non-Donor Specific Antibodies during Rapid Re-Synthesis of Donor Specific HLA Antibodies after Antibody Incompatible Renal Transplantation. PLoS One. 2013;8(7):e68663. DOI: <https://10.1371/journal.pone.0068663>
32. Ettenger R, Chin H, Kesler K, Bridges N, Grimm P, Reed EF, *et al.* Relationship Among Viremia/Viral Infection, Alloimmunity, and Nutritional Parameters in the First Year After Pediatric Kidney Transplantation. Am J Transplant. 2017;17(6):1549-62. DOI: <https://10.1111/ajt.14169>
33. Vilibic-Cavlek T, Kolaric B, Ljubin-Sternak S, Kos M, Kaic B, Mlinaric-Galinovic G. Prevalence and dynamics of cytomegalovirus infection among patients undergoing chronic hemodialysis. Indian J Nephrol. 2015;25(2):95-8. DOI: <https://10.4103/0971-4065.139488>
34. Radhakrishnan R, Gopal B, Zachariah U, Abraham P, Mohapatra A, Valson A, *et al.* The long-term impact of hepatitis C infection in kidney transplantation in the pre-direct acting antiviral era. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2018;29(5):1092-9. DOI: <https://10.4103/1319-2442.243964>
35. Levitsky J, Doucette K. Viral hepatitis in solid organ transplantation. Am J Transplant. 2013;13(Suppl 4):147-68. DOI: <https://10.1111/ajt.12108>
36. Liu YC, Lu PL, Hsiao HH, Chang CS, Liu TC, Yang WC, *et al.* Cytomegalovirus infection and disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: experience in a center with a high seroprevalence of both CMV and hepatitis B virus. Ann Hematol. 2012;91(4):587-95. DOI: <https://10.1007/s00277-011-1351-8>
37. Shoman S, Nabil M, Tabl A, Ghanem H, Kafrawy SE. Assessment of immunological changes in Epstein-Barr virus co-infection in Egyptian chronic HCV patients. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2014;109(6):722-7. DOI: <https://10.1590/0074-0276140049>
38. Rao SC, Ashraf I, Mir F, Samiullah S, Ibdah JA, Tahan V. Dual Infection with Hepatitis B and Epstein-Barr Virus Presenting with Severe Jaundice, Coagulopathy, and Hepatitis B Virus Chronicity Outcome. Am J Case Rep. 2017;18:170-2. DOI: <https://10.12659/ajcr.901688>
39. Sundin M, Le Blanc K, Ringdén O, Barkholt L, Omazic B, Lergin C, *et al.* The role of HLA mismatch, splenectomy and recipient Epstein-Barr virus seronegativity as risk factors in post-transplant lymphoproliferative disorder following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Haematologica. 2006;91(8):1059-67.
40. Azevedo LS, Pierrotti LC, Abdala E, Costa SF, Strabelli TM, Campos SV, *et al.* Cytomegalovirus infection in transplant recipients. Clinics (Sao Paulo). 2015;70(7):515-23. DOI: [https://10.6061/clinics/2015\(07\)09](https://10.6061/clinics/2015(07)09)

41. Bao X, Zhu Q, Qiu H, Chen F, Xue S, Ma X, *et al.* Clinical risks analysis of EBV infection in patients with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi.* 2016;37(2):138-43. DOI: <https://10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.02.011>

Conflicto de intereses

Los autores no declaran conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Conceptualización: Lelyem Marcell Rodríguez, Luz Mirella Morera Barrios.

Curación de datos: Lelyem Marcell Rodríguez, Delfina Teresa Costales Elizalde.

Análisis formal: Lelyem Marcell Rodríguez, Arturo Chang Monteagudo.

Investigación: Lelyem Marcell Rodríguez, Luz Mirella Morera Barrios.

Metodología: Lelyem Marcell Rodríguez.

Supervisión: Lelyem Marcell Rodríguez.

Validación: Lelyem Marcell Rodríguez.

Visualización: Lelyem Marcell Rodríguez.

Redacción – borrador original: Lelyem Marcell Rodríguez, Delfina Teresa Costales Elizalde, Luz Mirella Morera Barrios.

Redacción – revisión y edición: Lelyem Marcell Rodríguez, Luz Mirella Morera Barrios, Arturo Chang Monteagudo.