



Infecciones por citomegalovirus en pacientes trasplantados renales en el Hospital Juárez de México de abril 2009 a junio 2010

Andrés Bazán-Borges*, Ramón Espinoza-Hernández,†
María de los Dolores Delgado-Ochoa,† Carlos Vargas-Bravo,§

RESUMEN

Introducción. El citomegalovirus (CMV) es un β -herpesvirus humano HHV5, intracelular. Produce inclusiones citoplasmáticas y presenta un ciclo de vida largo, es el mayor de los herpesvirus y tiene un genoma de 230 millones de daltons de moléculas de ADN que codifica 230 proteínas, presenta aproximadamente 200 fases de lectura abierta. Es el mayor virus conocido que infecta al hombre. **Objetivo.** Estudiar la frecuencia de infecciones por citomegalovirus en el paciente trasplantado renal en el Hospital Juárez de México de abril 2009 a junio 2010. **Material y métodos.** Estudio observacional, descriptivo, comparativo y retrolectivo. Se evaluaron pacientes trasplantados renales, con seguimiento postrasplante y revisión de expedientes clínicos, concentrados del protocolo de trasplante renal concluidos o que estuvieron en lista de espera del Hospital Juárez de México entre abril 2009 a junio 2010. **Resultados.** Se trasplantaron 24 pacientes: de DVR diez (45%), DVNR dos (5%) y DC 12 (50%). Con edad de 26.7 años (14-52 años), 15 hombres (68%) y nueve mujeres (40%). Cuatro de los 24 pacientes (16.6%) desarrollaron enfermedad por CMV (ECMV) durante el seguimiento. Tres presentaron serología para CMV con valores de IgM hasta 20 veces su nivel basal, antigenemia PP65 positiva con 242 células infectadas (11-932). Se manejaron con ganciclovir I.V. por dos semanas, más valganciclovir oral por tres meses. Dos pacientes presentaron síndrome de CMV, uno de DC se trató con valganciclovir oral por tres meses. Otro paciente de DVR con PP65 elevado no recibió tratamiento, la prueba se negativizó ocho semanas después. Para RDVR 15 años con RA corticorresistente fue tratado con timoglobulina, se indicó terapia anticipada con ganciclovir I.V. por dos semanas. La ECMV, a los 120 días postrasplante (60-150 días). La sintomatología se prolongó por dos meses (8-16 semanas). Los tres trasplantados de DC con ECMV desarrollaron cuadros asociados con pancreatitis, úlceras esofágicas sanguíneas, infección de injerto multirresistente (*E. coli* y *P. aeruginosa*), oclusión intestinal secundaria a parasitosis (*Strongyloides stercoralis* y *Hymenolepsis nana*). En uno se realizó trasplantectomía y otro requirió de ileostomía para resolver oclusión intestinal. **Conclusiones:** La enfermedad por CMV es frecuente en trasplantados de donador cadáverico, son factores de alto riesgo: inducción, inmunosupresión, edad del donador y criterios ampliados. Hay una alta morbilidad en nuestros pacientes (21%). La antigenemia pp65 es un método eficaz para dar seguimiento a los pacientes trasplantados.

Palabras clave: Citomegalovirus, infección por CMV, enfermedad por CMV, tratamiento antiviral, trasplante de órganos sólidos (TOS), rechazo agudo, complicaciones derivadas del CMV.

ABSTRACT

Introduction. Cytomegalovirus (CMV) is a β -human herpesvirus HHV5, intracellular cytoplasmic inclusions produces and presents a long life cycle, is the largest of the herpesviruses and has a genome of 230 million daltons of DNA molecules encoding 230 proteins, has approximately 200 open reading frames. It is the largest known virus that infects humans. **Objective.** To study the frequency of cytomegalovirus infection in renal transplant patients in the Hospital Juarez de Mexico, from April 2009 to June 2010. **Material and methods.** Study: observational, descriptive, comparative and retrolective. Renal transplant patients were evaluated with post-transplant monitoring and review of clinical records, concentrates renal transplant protocol completed or were on the waiting list, the Juarez Hospital of Mexico between April 2009 to June 2010 with follow-up of at least 6 months for outpatients. **Results.** 24 patients were transplanted DVR 10 (45%), DVNR 2 (5%) and DC 12 (50%). With age of 26.7 years (14-52

* Jefe de Servicio de Trasplante Renal, HJM.
† Médico residente de quinto año, Servicio de Trasplante Renal, HJM.
‡ M.C. Jefe de Laboratorio de Histocompatibilidad, HJM.
§ Médico adscrito al Servicio de Trasplante Renal, HJM.

INTRODUCCIÓN

La prevalencia de la infección por citomegalovirus (CMV) en la población adulta es elevada, 50-100% a los

years), 15 (68%) males and 9 (40%) women. Four of 24 patients (16.6%) developed CMV disease (ECMV) during follow up. Three had CMV serology IgM values up to 20 times its basal level, pp65 antigenemia positive cells infected with 242 (11-932). Were treated with ganciclovir I.V. for 2 weeks, plus oral valganciclovir for 3 months. Two patients had CMV syndrome, 1 DC was handled with oral valganciclovir for 3 months. Another patient pp65 DVR with untreated high, test negative in 8 weeks. To RDVR 15 years with steroid-RA, was treated with Thymoglobulin is indicated early therapy with ganciclovir IV for 2 weeks. The ECMV, at 120 days post transplant (60-150 days). The symptoms lasted for 2 months (8-16 weeks). The 3 transplant recipients developed symptomatic DC ECMV associated with pancreatitis, bleeding esophageal ulcers, graft infection resistant (*E. coli* and *P. aeruginosa*), intestinal obstruction secondary to parasites (*Strongyloides stercoralis* and *Hymenolepis nana*). In a nephrectomy was performed, and another required ileostomy resolve intestinal obstruction. **Conclusions.** CMV disease is common in cadaveric donor transplant are risk factors induction, immunosuppression, age and expanded criteria donor. There is a high morbidity in our patients (21%). The pp65 antigenemia is an effective method to monitor transplant patients.

Key words: Cytomegalovirus, CMV infection, CMV disease, antiviral treatment, solid organ transplant (SOT), acute rejection, CMV-related complications.

30 años de edad.¹ Hasta 70% de la población ha desarrollado anticuerpos contra el virus.^{1,2} La adquisición del CMV es en etapa temprana de la vida, con una seroprevalencia en las ciudades de 30-70%, y en homosexuales varones y grupos socioeconómicos bajos el rango de seroprevalencia excede 90%.³

El CMV produce infecciones en los receptores de trasplante renal (TR) entre el segundo y sexto mes postrasplante, con un pico en el tercero; genera la infección primaria.⁴ Después de dicha infección se establece la latencia a largo plazo con afectación a múltiples células en donde se encubre el genoma del citomegalovirus.^{5,6} Así, resultan rangos altos de replicación viral que causan efectos indirectos por la interacción viral con una respuesta inmune responsable de rechazo agudo, disfunción de injerto, infecciones oportunistas y malignidad.⁶ La infección por CMV es un riesgo independiente para pérdida del injerto.

La infección tiene diferentes formas de presentación: síndrome viral (fiebre, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia y malestar)⁷ o enfermedad con invasión tisular (clínica sindrómica, acompañada de disfunción orgánica). Se produce un aumento en la incidencia de rechazo agudo e infecciones oportunistas, con lo cual se aumenta la morbilidad del paciente sometido a un trasplante renal.^{7,8}

Existen situaciones de alto riesgo relacionadas con la infección-enfermedad por CMV: la relación entre donador seropositivo y receptor seronegativo (D+/R-) y tratamientos con terapia antilinfocítica, anticuerpos mono o polyclonales en la terapia antirrechazo.^{8,9} En estas circunstancias las infecciones ocurren en 60% (con un rango de 40 a 73% en ausencia de profilaxis)⁹ en receptor de TR.

Dado su alcance en la evolución a corto y largo plazo del TR se propuso el siguiente objetivo: estudiar la frecuencia de infecciones por citomegalovirus en el paciente TR en el Hospital Juárez de México (HJM) de abril 2009 a junio 2010.

MATERIAL Y MÉTODOS

Este estudio fue observacional, descriptivo, comparativo y retrolectivo. Se evaluaron pacientes trasplantados renales, con seguimiento postrasplante y revisión de expedientes clínicos, concentrados del protocolo de donador vivo relacionado (DVR), no relacionado (DVNR), donador cadáverico (DC) y de receptores del HJM incluidos en el Registro Nacional de Trasplantes, con seguimiento de por lo menos seis meses en Consulta Externa.

Los criterios de exclusión fueron: menores de 11 años, mayores de 60 años, que abandonaron el seguimiento en esta unidad hospitalaria y que fallecieron en los tres primeros meses post-TR.

A los pacientes trasplantados renales se les incluyó un seguimiento de los niveles serológicos de IgG e IgM y PP65 en las etapas preoperatoria, postrasplante y mensual hasta el sexto mes. Además: biometría hemática completa y pruebas de función hepática y renal. A los pacientes se les solicitó el consentimiento bajo información oral, ya que la presente investigación fue de riesgo I según la Ley General de Salud.

RESULTADOS

Se estudiaron 24 pacientes trasplantados (100%) de abril 2009 a junio 2010. Se realizaron 12 trasplantes de DC (50%), diez de DVR (45%) y dos TDVR (5%).

El promedio de edad de los receptores de donantes cadávericos (RDC) fue de 27.9 años (15-52 a), en los receptores de donador vivo relacionado (RDVR) fue de 25.4 años (14-39 a) y respecto a los receptores de donador vivo no relacionado (RDVNR) fue de 27 años (26-28 a).

De los RC 50% fueron mujeres; de los RDVR 70%, hombres. Con respecto a los de DVNR 100% fueron hombres.

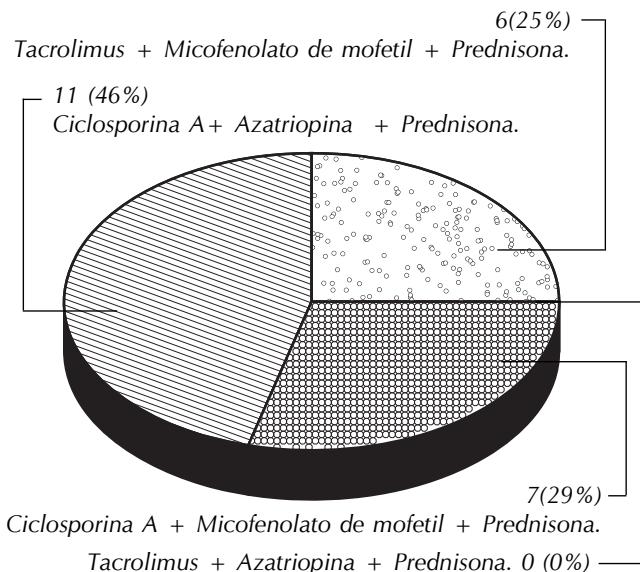


Figura 1. Inmunosupresión en TR. Elaboración propia, 2011.

La inmunosupresión proporcionada a los 24 pacientes fue la siguiente (Figura 1):

- 46% con ciclosporina A + azatioprina + prednisona.
- 29% con ciclosporina A + micofenolato de mofetil (MMF) + prednisona, y
- 25% con tacrolimus + MMF + prednisona.

El 100% de los receptores DC recibió inducción con Daclizumab, 20% recibió el esquema completo (dos dosis).

De los receptores DVNR 100% recibió inducción completa. Del total de los pacientes sólo cinco (21%) presentaron aumento en los valores de la serología para CMV más clínica de síndrome viral, aumento de la antigenemia PP65 para CMV o indicación para recibir tratamiento anticipado para CMV.

La distribución por sexo fue la siguiente: RDC (18%) tres hombres y una mujer, con promedio de edad de 25 años (20-28 años) y dos RDVR (9%) de sexo masculino y con promedio de edad de 21 años (15-28 años). Cuatro RDC (tres hombres y una mujer). Los síntomas más frecuentes fueron: fiebre, malestar general, dolor abdominal, diarrea y pérdida de peso (Figura 2).

Todos recibieron tratamiento anti CMV. Tres de los RDC fueron tratados por enfermedad por CMV con esquema de ganciclovir intravenoso (IV) por dos semanas y valganciclovir vía oral (VO) por tres meses; otros dos receptores de DC presentaron síndrome de CMV, uno recibió tratamiento profiláctico con valganciclovir oral por tres meses por síndrome viral y otro DVR de 15 años recibió además tratamiento anticipado ganciclovir I.V por dos semanas por rechazo agudo (RA) corticorresistente que requirió timoglobulina.

Un DVR con PP65 elevado (51 células) no recibió tratamiento para CMV, la antigenemia se negativizó ocho semanas después. La presentación clínica, manejo y complicaciones se resumen en el cuadro 1. Como consecuencia de la infección por CMV se observó rechazo agudo clínico en cuatro pacientes, uno de ellos en dos ocasiones (Figura 3).

Las complicaciones fueron más frecuentes en pacientes cadávericos. Dos pacientes de DVR presentaron sintomatología y afección, aunque con menos intensidad.

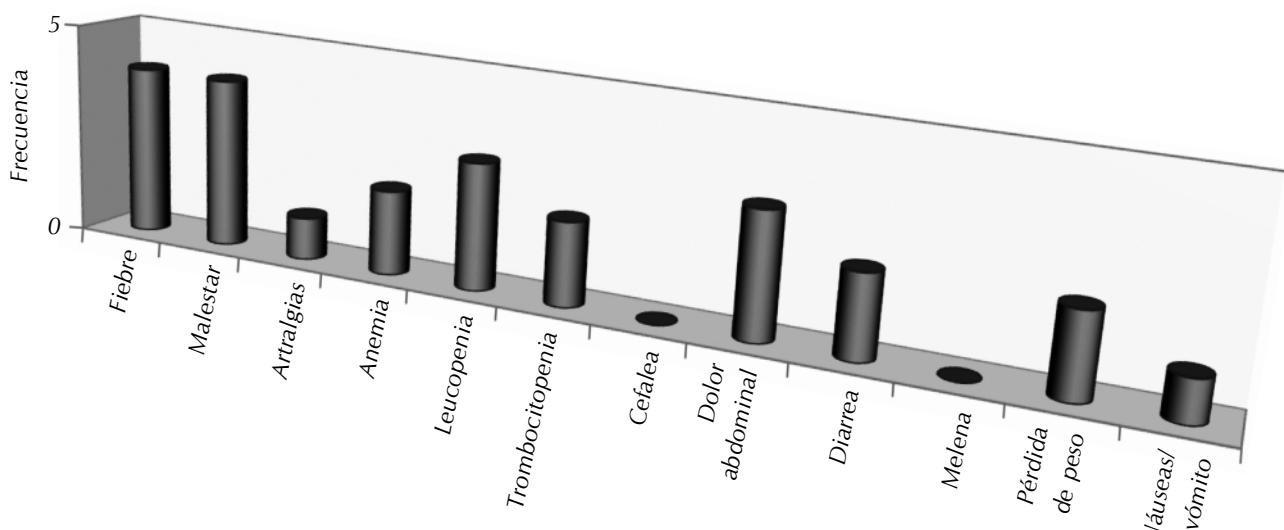


Figura 2. Síntomas de ingreso de TR y CMV.

Respecto a la inmunosupresión, ésta se disminuyó en dos pacientes a 50% (ciclosporina A y MMF). En el tercero no se realizaron cambios. Los pacientes afectados presentaron otras complicaciones médicas derivadas directa o indirectamente del CMV, incremento en biopsias renales abiertas o percutáneas, incremento de infecciones urinarias, de herida quirúrgica, todas multirresistentes; los gérmenes causales fueron *Pseudomonas aeruginosa* y *E. coli*, sólo sensibles a imipenem y meropenem que, aunado al ganciclovir y valganciclovir, requieren de ajuste de acuerdo con la función renal, por nefrotoxicidad. Los tres transplantados de DC con ECMV desarrollaron cuadros asociados con pancreatitis, úlceras esofágicas sangrantes, infección del injerto por *E. coli* y *P. aeruginosa* multirresistentes que requirieron exploración de injerto, biopsia y trasplantectomía en un paciente; oclusión intestinal secundaria a parasitosis por *Strongyloides stercoralis* y *Hymenolepis nana* en otro que requirió de ileostomía para resolver oclusión intestinal.

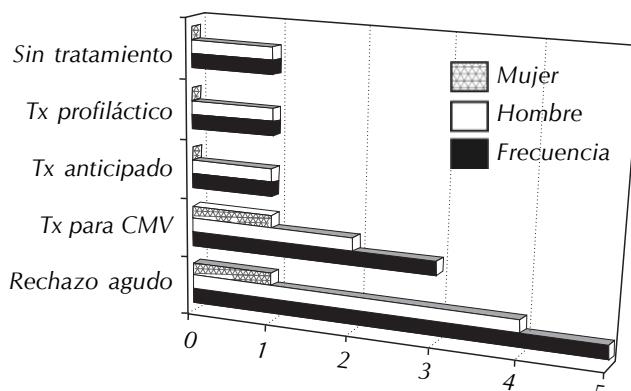


Figura 3. Tipo de tratamiento de CMV.

Tres de los pacientes afectados con enfermedad para CMV ingresaron a la Unidad de Trasplante Renal, con ataque al estado general. Se encontró aumento en la serología para CMV. A su ingreso se solicitó antigenemia PP65 (positiva desde una célula infectada).¹⁰ El promedio fue de 242 células infectadas (11-932 células). En todos los pacientes la serología presentó persistencia en la elevación tanto para IgG como IgM al finalizar el cuadro clínico. En un paciente estable se inició manejo ambulatorio con valganciclovir oral por tres meses.¹¹

El cuadro clínico se inició al quinto mes postrasplante (segundo-sexto). La duración de la sintomatología, la resolución de las complicaciones y negativización del PP 65 fue de dos meses (8-16 semanas) (Figura 4).

DISCUSIÓN

En el presente estudio se corroboró la alta morbilidad que generan las infecciones por citomegalovirus; si bien no se presentaron decesos, la estancia prolongada, las complicaciones y el alto costo del manejo hacen de vital importancia la detección oportuna de esta patología. El diagnóstico y el seguimiento a través de la antigenemia PP65 permite corroborar que es un método confiable con resultado positivo a partir de una célula infectada (≥ 1 célula infectada).¹⁰ Ésta se ha usado desde 1997, con el inconveniente de que si hay leucopenia $< 1,000$ leucocitos el resultado será dudoso.¹² La prevalencia de infección viral sintomática en los pacientes transplantados del presente estudio fue de 21% y tres pacientes (13%) recibieron terapia de ganciclovir IV por dos semanas y valganciclovir oral por tres meses, demostrando que es una terapia efectiva. No se presentaron resistencias. Los valores de antigenemia PP65

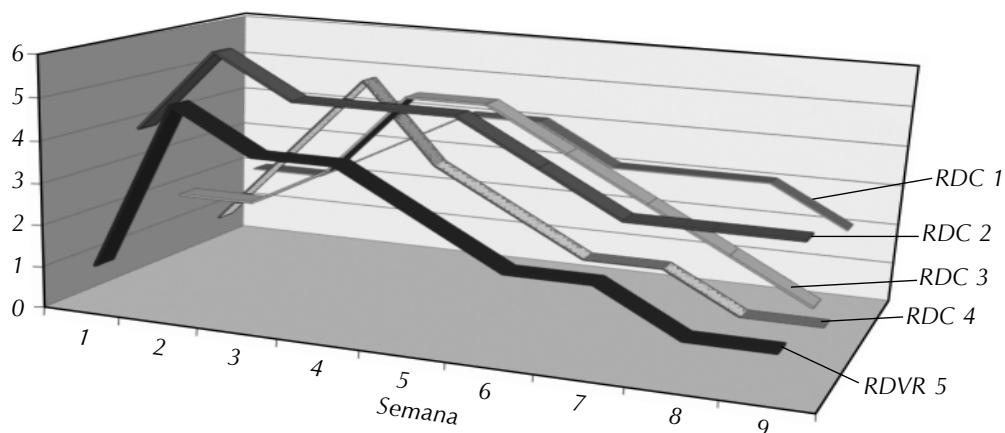


Figura 4. Duración de la sintomatología en enfermedad por CMV. **RDC:** receptor de donante cadáverico. **RDVR:** receptor de donador vivo relacionado. Elaboración propia, 2011.

**Cuadro 1.** Concentrado de pacientes con CMV.

	Edad	Sexo	Sintomatología	Tratamiento	Complicaciones
RDC1	23	M	Ictericia, dolor epigástrico, anemia, coluria, melena.	GVR 2 semanas VGVR tres meses	Hepatitis, úlceras esofágicas.
RDC2	20	M	Dolor abdominal, diarrea, náuseas, malestar general.	GVR 2 semanas VGVR tres meses IMIPENEM	Pancreatitis, estómago, intestino, colon, DHE, disfunción de injerto, RA oclusión intestinal, colostomía.
RDC3	-	M	Dolor abdominal.	VGVR tres meses	-
RDC4	28	F	Ataque al estado general, fiebre, pérdida de peso.	GVR 2 semanas VGVR tres meses IMIPENEM + Fluconazol	Disfunción de injerto, infecciones de injerto renal resistentes, disfunción de injerto, trasplantectomía.
RDVR5	15	M	Disminución de volúmenes urinarios, aumento de creatinina sérica.	TAX anticipado GVR 2 semanas	Disfunción de injerto + RA corticorresistente.
RDVR6	28	M	Fiebre, dolor abdominal, náuseas.	SIN Tx	Disfunción de injerto. Negatividad de PP65 (ocho semanas).

RDC: receptor de donante cadavérico. RDVR: receptor de donador vivo relacionado. Elaboración propia, 2011.

se negativizaron a las dos semanas de iniciado el tratamiento, no se presentaron reinfecciones.

En general, la sintomatología y complicaciones persistieron por ocho semanas en promedio. Los RDC (13.6%) fueron los que más desarrollaron la enfermedad por CMV vs. un paciente de DVR (4.5%). Se practicó serología para CMV pretrasplante en 100% de los casos con resultado de memoria para CMV. Durante el cuadro activo se identificaron elevaciones en la serología de IgG 4-5 veces la medición basal y de IgM elevaciones de hasta 20 veces el valor normal que coincidió con la elevación de los niveles de antigenemia PP65; persistieron elevados por tiempo prolongado a pesar de la negativización de la antigenemia.

La infección por CMV es un factor predisponente para rechazo agudo¹³ y crónico, está potenciado por mecanismos que incluyen aumento en la expresión de moléculas HLA clase I y HLA clase II y factor nuclear κβ,¹⁵ con la subsecuente estimulación de los genes que son primordiales en la respuesta inflamatoria, incrementando la expresión de moléculas de adhesión del endotelio del aloinjerto, así como los leucocitos aumentan la liberación de citocinas proinflamatorias, proliferación endotelial secundaria, causando un efecto citopático directo o formación de anticuerpos anticélulas endoteliales, cuya persistencia contribuye a una disfunción crónica del injerto;^{14,15} al final, con daño vascular y reactividad cruzada entre secuencias homólogas de antígenos del CMV y cadenas pesadas de HLA clase I que directamente incrementan la citotoxicidad de las células T sobre el injerto.¹³ En el presente estudio los tres pacientes con enfermedad por CMV pre-

sentaron cuatro cuadros de rechazo agudo, el receptor vivo relacionado con síndrome de CMV (antigenemia pp65 positiva con 51 células) que no recibió tratamiento cursó con disfunción de injerto renal; sin embargo, presentó negativización espontánea del PP65 a las ocho semanas con controles posteriores negativos.

Los fármacos usados en los receptores de TR que se asocian a neutropenia incluyen a la azatriopina, micofenolato de mofetil, timoglobulina, trimetropim con sulfametoxazol y agentes anti-CMV (ganciclovir y valganciclovir),¹⁶ por lo que se requiere un manejo estrecho, ajuste de los fármacos para evitar la toxicidad en la combinación de ellos.¹⁶

La infección por CMV requiere evaluación continua de la creatinina sérica entre los meses 3 y 18 postrasplante.¹³

CONCLUSIONES

En la actualidad la PCR-CMV⁷ cuantitativa en tiempo real ha sustituido a la antigenemia PP65, con la desventaja de su elevado costo. Por lo que la antigenemia PP65 continúa siendo útil en nuestro medio, con una alta sensibilidad para el diagnóstico para CMV con valores ≥ 1 célula infectada por cada 100,000 células estudiadas.¹⁰⁻¹²

La serología (IgG/IgM) pretrasplante permitió evaluar a los pacientes y determinar aquéllos de alto riesgo y ofrecer alternativas de tratamiento óptimo.

La profilaxis para CMV ha evolucionado desde que se instituyó de forma universal en 1990 con aciclovir, valganciclovir y otros derivados,⁵ hasta el uso del ganciclovir oral en casos seleccionados (profilaxis selectiva)¹⁵ que demostró

ser mejor en la prevención que el aciclovir. En la actualidad se considera que el uso de valganciclovir es la opción más adecuada para esta terapia,¹³ aunque su costo sea elevado. El aciclovir aún es útil en la prevención de otros virus de la familia de los herpesvirus.¹³

Por lo anterior, se deberá dar un seguimiento estricto a todos los pacientes DC, DVR Y DVNR y a los receptores de trasplante renal para identificar aquéllos con factores de riesgo moderado-alto y así indicar el tratamiento más adecuado con el fin de racionalizar el uso de fármacos anti-CMV.

El tratamiento para CMV es ganciclovir IV a dosis de 5 mg/kg/12 h por dos semanas, seguido con valganciclovir 900 mg/día por 12-14 semanas ajustado a función renal;²⁰ demostró una alta efectividad en el control de la infección viral.

El CMV puede afectar a uno o varios órganos blanco (enfermedad por CMV), por lo que escudriñar a los pacientes trasplantados en búsqueda intencional de afecciones pulmonares, hepáticas, de tubo digestivo, neurológicas u oculares está dentro del perfil del médico especializado en el manejo de pacientes trasplantados, ya que la morbilidad es muy alta.

Se recomienda valorar la disminución de la inmunosupresión y en el caso del MMF, la suspensión del mismo,⁴ así como el uso adecuado de los fármacos que potencian la leucopenia, neutropenia y trombocitopenia, características de la enfermedad por CMV.

RECOMENDACIONES AL ESTUDIO

- Programa de detección de CMV en pacientes trasplantados.
- Contar con laboratorio para la realización de serología para CMV y antigenemia PP65 en turno vespertino y fin de semana, para realizar serología para CMV en DC, y detección de pacientes de riesgo alto (D+/R-).
- Realizar antigenemia PP65 en trasplantados hasta el sexto mes postrasplante.
- Esquemas de manejo con ganciclovir IV por dos semanas y valganciclovir VO por tres meses.
- Tratamiento anticipado en casos de rechazo agudo en pacientes de alto riesgo.
- Profilaxis universal con aciclovir o derivados por tres meses. Desde 2003 se sustituyó con valganciclovir oral con buena tasa de protección. Deberá valorarse su implementación.

REFERENCIAS

1. Munksgaard B. Cytomegalovirus. Am J Transplant 2004; 4(Supl. 10): 51-8.
2. Gandhi M, Khanna R. Human cytomegalovirus: clinical aspects, immune regulation, and emerging treatments. Lancet Infect Dis 2004; 4: 725-38.
3. Kanter J, Pallardo L, Gavela E, et al. Cytomegalovirus infection in renal transplantation recipients: risk factors and outcome. Transplant Proc 2009; 41: 2156-8.
4. Tibbels LA. Reducing the risk of viral infection in renal transplantation. Transplant Proc 2008; S48-S51.
5. Sia I, Patel R. New strategies for prevention and therapy of cytomegalovirus infection and disease in solid-organ transplant recipients. Clin Microbiol Rev 2000; 83-121.
6. Small L, Lau J, Snydman. Preventing post-organ transplantation cytomegalovirus disease with ganciclovir: a meta-analysis comparing prophylactic and preemptive therapies. CID 2006; 43(1): 869-80.
7. Razonable R, Paya C, Smith T. Role of the laboratory in diagnosis and management of cytomegalovirus infection in hematopoietic stem cell and solid organ transplant recipients. J Clin Microbiol 2002; 746-52.
8. Llamas F, Perez J, Gallego E. Citomegalovirus en el trasplante renal. Arch Med 2006; 2(6): 2-11.
9. Bordils A, Molina J, Cordoba J, Ramos D, et al. Cytomegalovirus viral load and antigenemia in the monitorization of prophylactic treatment with valganciclovir in renal transplant recipients. Rev Esp Quimioterap 2005; 18(3): 226-9.
10. Aranda F, Alberú J, Soto L, et al. Efectividad de la terapia anticipada con ganciclovir en receptores de trasplante renal de alto riesgo (R-/D+) para desarrollo de enfermedad por citomegalovirus. Rev Invest Clin 2002; 54(3): 188-203.
11. Guirardo L, Rabella N, Díaz J, Facundo C, et al. Tratamiento profiláctico y anticipado de la infección por citomegalovirus en pacientes trasplantados renales mediante valganciclovir oral. Nefrología 2008; 28(3): 293-300.
12. Alberú J, Morales L, Correa R, Muñoz T, et al. Long-term renal graft function and survival in patients with-risk for cytomegalovirus infection receiving preemptive therapy. Rev Invest Clin 2008; 60(5): 365-74.
13. Preiksaitis J, Brennan D, Fishman J, et al. Canadian Society of Transplantation Consensus Workshop on Cytomegalovirus Management in Solid Organ Transplantation Final Report. Am J Transplant 2005; 5: 218-27.
14. Van der P, Van der B, Vander G, Van Son WJ, et al. Direct detection of cytomegalovirus in peripheral blood leukocytes: a review of the antigenemia assay and polymerase chain reaction. Transplant 1992; (54): 193-8.
15. Manning P, Dent C, Border W, Spaeth J, et al. Evidence-Based Care Guideline For CMV Infection Prophylaxis. Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Guideline 17, 2007; July (6): 1-15.
16. Balfour H, Chase B, Spatulation J, et al. A randomized, placebo-controlled trial of oral aciclovir for the prevention of



cytomegalovirus disease in recipients of renal allografts. N Eng J Med 1989; 320: 1381-7.

Solicitud de sobretiros:

Dr. Andrés Bazán-Borges
Unidad de Trasplante Renal

Hospital Juárez de México
Av. Instituto Politécnico Nacional, Núm. 5160
Col. Magdalena de las Salinas
C.P. 07760, México, D.F.
Tel.: 5747-7608
Correo electrónico: bazandr@hotmail.com