

PREVALENCIA DE INFECCION POR CITOMEGALOVIRUS

EN CANDIDATOS A TRASPLANTE RENAL Y EN SUS DONADORES

J. E. OSSA, A.E. ARANGO, A. M. ARANGO, M. BUILES, M. ARBELAEZ

Durante 1986 y 1987 se estudiaron un total de 330 candidatos a trasplante renal, 109 donadores intrafamiliares, 26 donadores cadavéricos y 71 individuos normales, para detectar la presencia de IgG contra citomegalovirus, como evidencia de infección previa con este agente viral. La prevalencia de infección entre los receptores fue de 94% y entre los donadores intrafamiliares fue de 93%; entre los donadores cadavéricos, sin embargo, la prevalencia fue solamente de 73% la cual resultó similar a la prevalencia encontrada para los individuos normales que fue de 75%.

Durante el mismo período se hicieron 40 diagnósticos de citomegalovirus por citología de orina de igual número de pacientes trasplantados con sospecha clínica de la infección; seis de estos pacientes desarrollaron neumonía, presumiblemente como consecuencia de la infección por el virus.

INTRODUCCION

La infección por citomegalovirus (CMV) es una de las infecciones virales más frecuentes en pacientes con trasplante de riñón, corazón y médula ósea (1-3). La infección puede ser asintomática o puede conducir a episodios de rechazo del trasplante, a pérdida del órgano trasplantado o a muerte del paciente; esto último, principalmente, cuando la infección se localiza a

nivel pulmonar produciendo un cuadro de neumonía intersticial (4).

El CMV, como todos los miembros de la familia *Herpesviridae*, se caracteriza, entre otras cosas, por la producción de infección latente, de la cual se puede reactivar el virus mediante diferentes estímulos (5). El origen de la infección por CMV en pacientes trasplantados puede ser una infección primaria o, más frecuentemente, una reactivación de la infección latente en el receptor o en el donador (6-8). Clásicamente se ha considerado que la principal explicación para la frecuente reactivación del virus en los trasplantados, es la inmunosupresión inducida por corticoides u otros fármacos imprescindibles para asegurar la aceptación del injerto.

Recientemente se ha sugerido, por comparación con modelos animales, que el estímulo alogénico, o sea el trasplante mismo, determina la reactivación del virus (9, 10). En apoyo de la anterior aseveración se informó, recientemente, que el virus es capaz de replicarse en linfocitos T estimulados in vitro, en un cultivo mixto de linfocitos (11); lo cual significaría que la respuesta inmune celular del paciente contra el injerto, puede generar, a su vez, las células susceptibles a la infección viral.

El presente estudio representa la fase inicial de un proyecto encaminado a tratar de disminuir los riesgos de infección por CMV en los pacientes del grupo de trasplantes de la Universidad de Antioquia, Hospital Universitario San Vicente de Paúl y tratar de entender las bases inmunobiológicas de la reactivación del virus.

Drs. Jorge E. Ossa, Ana E. Arango, Angela M. Arango: Sección de Virología y Laboratorio Central de Investigaciones; Dr Miguel Builes: Departamento de patología; Dr Mario Arbeláez: sección de Nefrología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

MATERIAL Y METODOS

Pacientes: Se estudiaron 330 candidatos a trasplante renal durante 1986 y 1987. **Donadores:** Se estudiaron 109 donadores o posibles donadores intrafamiliares y 26 donadores cadavéricos. **Individuos normales:** Con el fin de comparar la prevalencia de la infección en los sujetos descritos, se probó un grupo de 71 individuos normales, entre el personal de laboratorio y profesores de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia. **Serología:** Las muestras de suero se procesaron por el método de ELISA, según las instrucciones del laboratorio productor de los reactivos (Behringwerke AG). Cada suero se probó para detectar la presencia de IgG contra CMV en una dilución final de 1:45. Los resultados se obtuvieron mediante lectura en un espectrofotómetro (Microreader ELISA, Dynatek II), a 410 nm y se consideró la muestra positiva cuando la diferencia de densidad óptica entre el pozo con antígeno y el pozo control era mayor de 0.20 a favor del primero. **Citología:** El sedimento de las muestras de orina de pacientes clínicamente sospechosos de infección citomegálica, se procesó por el método de Papanicolau. **Análisis estadístico:** La significancia de las diferencias de prevalencia entre los grupos estudiados se analizó por el método de chi-cuadrado.

RESULTADOS

La tabla 1 muestra los resultados de prevalencia de la infección para los diferentes grupos estudiados. Es importante destacar que los candidatos a trasplante y los donadores intrafamiliares se comportan, desde el punto de vista de la prevalencia de la infección, como una población diferente de los donadores cadavéricos y los individuos normales, con tasas de infección de 94 y 93% contra 73 y 75% respectivamente. La Figura 1 analiza la situación de los primeros 100 pacientes trasplantados y sus respectivos donantes, para los cuales se tienen datos completos de serología. Esta Figura demuestra la poca probabilidad que existe de que un candidato a trasplante renal obtenga un órgano de un donante seronegativo (16%), y la probabilidad, aún más baja, de que

Tabla 1. Prevalencia de infección por citomegalovirus en candidatos a trasplante renal y en sus donaciones, a < 0.0005, b = No significativo, c < 0.005, d ≤ 0.0001, e ≤ 0.001, f = No significativo

	Positivos No (%)	Negativos No (%)	Significancia
Candidatos	309 (94)	21 (6)	a, b, d
Donadores i ntrafamiliares	101 (93)	8 (7)	b, c, e
Cadáveres	19 (73)	7 (27)	a, c, f
Individuos Normales	53 (75)	18 (25)	d, e, f

ambos miembros de la pareja estén libres de la infección (5%). Entre los trasplantados durante el período del presente estudio, 142 en total, se ha diagnosticado, hasta el presente, infección clínica por CMV en 40 pacientes diferentes, seis de ellos con cuadros de neumonía, que murieron a consecuencia de la complicación respiratoria. Uno de estos pacientes presentó además infección por *Aspergillus* y tres por *Pneumocistis* (uno de estos últimos sin comprobar).

DISCUSION.

Además de las manifestaciones clínicas de la infección por CMV en los trasplantados, que incluye: síndrome febril prolongado, mononucleosis, neumonía intersticial y menos frecuentemen-

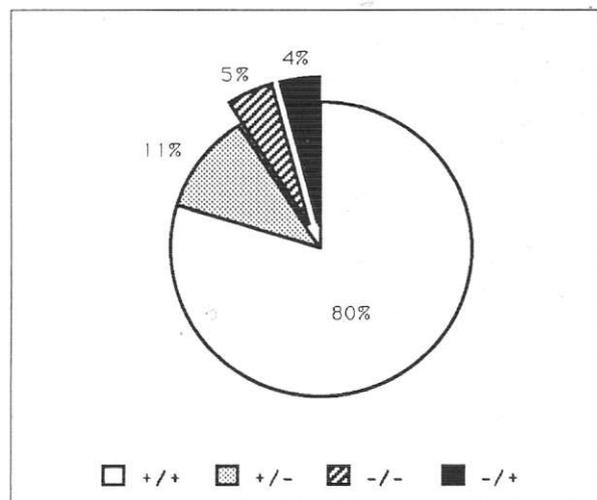


Figura 1. Situación serológica para CMV por pareja de receptores/donadores en trasplante renal.

te, hepatitis, púrpura trombocitopénica y diabetes (1-4,12), este virus también se asocia con rechazo del trasplante renal y con la reacción de injerto contra huésped, en el trasplante de médula ósea (13, 14). Los mecanismos patogénicos involucrados en la inducción del rechazo por CMW no se conocen y todavía se tiene la duda de si es la infección lo que induce al rechazo, o si por el contrario es la reacción de rechazo la que induce la reactivación del virus (13). La aclaración de estos mecanismos facilitaría el diseño de estrategias preventivas y terapéuticas para aumentar la eficiencia de los trasplantes de órganos como tratamiento para muchos tipos de patologías irreversibles. Las principales variables relacionadas con la infección por CMW en trasplante renal son: el grado de inmunosupresión, el grado de histocompatibilidad del trasplante y la situación serológica específica para el virus (1). El riesgo de infección es mínimo cuando los dos miembros de la pareja son seronegativos y se toman precauciones adicionales para evitar una infección primaria, mientras que cuando el receptor es seronegativo y el donador seropositivo, el riesgo de morir a causa de CMW es del 29% (15). Por estas razones el concepto de selección virológica está adquiriendo mayor importancia.

En general se ha calculado que 70% a 90% de los trasplantados renales sufren la infección por CMW y que más o menos 20% de los seropositivos, contra 90% de los seronegativos sufren la enfermedad (16). En el caso de trasplante de médula ósea, 60% a 70% presentan la infección y de éstos 10 a 50% sufren neumonía intersticial, la cual es fatal en 60 a 80% de los casos (17).

Los resultados del presente trabajo constituyen la mayor encuesta realizada en Colombia, para CMW, en una población específica y nos dan una idea de la magnitud del problema. Los resultados están acorde con los datos de otros países donde la prevalencia de la infección en la población general varía entre 50 y 100%, dependiendo de las circunstancias socioeconómicas y raciales de los países y de los diferentes grupos poblacionales encuestados (18).

La prevalencia de los candidatos a trasplante y

en los donadores intrafamiliares fue muy alta y prácticamente la misma para ambos grupos. Ello podría explicarse por el mayor riesgo de infección que tienen los pacientes con problemas renales, por los continuos procedimientos médicos a que se ven sometidos, particularmente la diálisis y las transfusiones pretrasplante, y por la tendencia a la diseminación de la infección intrafamiliarmente (19-21). Si bien el mecanismo más importante de transmisión del virus no está aclarado, sí se sabe que se requiere un contacto estrecho para que ello ocurra.

La prevalencia entre los donadores cadavéricos fue definitivamente menor y prácticamente igual a la de los individuos normales. Los cadáveres provienen de personas accidentadas o de suicidios y para los efectos del presente trabajo se pueden considerar como normales. La muestra de individuos normales probada en este estudio, debe ser tomada con precaución al tratar de extrapolar los resultados a la población general, pues por un lado el personal de salud tiene un mayor riesgo de contraer la infección y por otro, la situación socioeconómica que es una variable importante en este caso, no fue considerada.

El diagnóstico de la infección de CMW por el método citológico en pacientes clínicamente sospechosos, debe también interpretarse cautelosamente, pues, en primer lugar, no todos los pacientes infectados en forma activa presentan síntomas y, en segundo lugar, no todos los pacientes con síntomas presentan células de inclusión citomegálica en la orina. De tal suerte que este método, por sí solo, nos deja un porcentaje alto de pacientes infectados sin un diagnóstico positivo. A pesar de esta limitante, es importante el hecho de que 40 de los 142 pacientes trasplantados en el período estudiado, hayan presentado sintomatología y citología positivas para CMW; esto nos da una idea mínima, pero suficientemente alarmante de la importancia del CMW en este grupo de pacientes. La siguiente etapa de nuestro estudio será hacer el diagnóstico preciso de la infección, mediante el aislamiento del virus y la demostración de sus antígenos precozmente en cultivos celulares.

SUMMARY.

Four hundred and sixty five persons, among candidates to renal transplant and their donors and a group of 71 normal individuals were tested for the presence of IgG against cytomegalovirus, as evidence of previous infection with this viral agent. The survey was performed during 1986 and 1987 and the prevalence found for the different groups was as follows: 94% for candidates to transplant, 93% for living-related donors, 73% for cadaveric donors and 75% for normal individuals. During the same period of time, cytomegalovirus was diagnosed by using urinary cytology, in 40 transplant recipients clinically suspicious of being affected by the virus. Six of these patients develop pneumonia, presumably as a consequence of the viral infection. These results, the first of its kind in Colombia, are discussed to the light of the importance of cytomegalovirus infection in an organ transplantation program.

REFERENCIAS

1. PETERSON PK, BALFOUR HH Jr., KARKER SC, et al. Cytomegalovirus disease in renal allograft recipients: a prospective study of the clinical features, risk factors and impact on renal transplantation. *Medicine* 1980; 59: 283-300.
2. DUMMER JS, WHITE LT, HO M, et al. Morbidity of cytomegalovirus infection in recipients of heart or heart-lung transplants who received cyclosporine. *J Infect. Dis.* 1985; 152: 1182-1191.
3. PAULIN T, RINGDEN O, LONNQUIST B, et al. The importance of pre bone marrow transplantation serology in determining subsequent cytomegalovirus infection. *Scand. J. Infect. Dis.* 1986; 18: 199-209.
4. PLOTKIN SA. Immunology of cytomegalovirus. En NAHAMIAS AJ and O'REILLY, Eds. *Comprehensive Immunology of Human Infection. Part II. Immunodiagnosis and Prevention of Infectious Diseases.* New York: Plenum Publishing Co 1982; 89-115.
5. ROIZMAN B. An inquiry into the mechanisms of recurrent herpes infections in man. En POLLARD M, Ed. *Wien: Springer-Verlag* 1966; 283-304.
6. GRUNDY JE, REID MF. The effect of primary and secondary infection with cytomegalovirus on the host response to alloantigens. *Transplant. Proc* 1985; 27: 592-593.
7. CHOU S. Acquisition of donor strains of cytomegalovirus by renal transplant recipients. *New Engl J Med* 1986; 314: 1418-1423.
8. KLOTMAN ME, STARNES D, HAMILTON JD. The source of murine cytomegalovirus in mice receiving kidney allografts. *J Infect Dis* 1985; 152:1192-1196.
9. HAMILTON JD, SEAWORTH BJ. Transmisión of latent cytomegalovirus in a murine kidney tissue transplantation model. *Transplantation* 1985; 39: 290-296.
10. PHILLIPS SM. Immunologic activation of oncogenic viruses. *Prog Exp Tumor Res* 1974; 19:37-74.
11. BRAUN RW, REISER HC. Replication of human cytomegalovirus in human peripheral blood T cells. *J Virol* 1986; 60: 29-36.
12. LEHR H, JAO S, WALTZER WC, et al. Cytomegalovirus-induced diabetes mellitus in renal allograft recipient. *Transplant Proc* 1985; 27: 2152-2154.
13. VON WILLEBRAND E, PETERSSON E, AHONEN J, et al. Cytomegalovirus infection, class II expression and rejection during the course of cytomegalovirus disease. *Transplant Proc* 1986; 28: 32-34.
14. GRATAMA JW, FIBBE WE, NAIPAL AMIH, et al. Cytomegalovirus immunity and T lymphocytes in bone marrow donors and acute graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 1986; 1:141-146.
15. POUTEIL-NOBLE C, EL YAFI S, AYMARD M, et al. Virologic selection of the donor in renal transplantation-Influence upon viral infections in the recipient. *Transplant Proc* 1986; 28:1373-1374.
16. BETTS RF, FREEMAN RB, DOUGLAS RG, et al Transplantation of cytomegalovirus infection with renal allograft. *Kidney Int* 1975; 8: 387-394.
17. NEIMAN P, WASSERMAN PB, WENTWORTH BB, et al. Interstitial pneumonia and cytomegalovirus infection as complications of human marrow transplantation. *Transplantation* 1973; 15: 478-485.
18. KRECH U. Complement-fixing antibodies against cytomegalovirus in different parts of the world. *Bull WHO* 1973; 49: 103-106.
19. CHOU S, KIM DY, NORMAN DJ. Transmission of cytomegalovirus by pretransplant leukocyte transfusions in renal transplant candidates. *J Infect Dis* 1987; 155:565-567.
20. GJERSER GF, SLICHTER SJ, HANSEN JA. HLA, Blood transfusion and the immune system. *Clin Immunol Aller* 1985; 4: 503-534.
21. TABER LH, FRANK AL, YOW MD, et al. Acquisition of cytomegalovirus infections in families with young children: A serological study. *J Infect Dis* 1985; 151: 948-952.