

Prevalencia de infección por citomegalovirus en receptores y donantes de trasplante renal en Medellín para 1988-1989

Martín R. Correa, Margarita Correa, Mario Arbeláez, Miguel Builes, Jorge E. Ossa

Se estudiaron 455 individuos incluyendo candidatos a trasplante, donantes intrafamiliares, cadáveres y personas normales mediante el método de ELISA para la detección de IgG específica contra CMV humano. Los porcentajes de infección fueron 89% para receptores, 81% para donantes intrafamiliares, 73% para cadavéricos y 74% para individuos normales.

En este período de estudio se analizaron 146 parejas receptor/donante, encontrándose que 76% correspondían a receptor+/donante+, mientras que sólo 2% fueron receptor-/donante-.

Se hicieron 13 diagnósticos de enfermedad por citomegalovirus (9%) en igual número de pacientes trasplantados, dos de ellos presentaron neumonía con un desenlace fatal.

INTRODUCCION

La infección viral más frecuente en trasplantados renales es la causada por Citomegalovirus (CMV) (1,2). La incidencia de infección por CMV en estos casos varía entre 48 y 89%, y la enfermedad oscila entre 17 y 25% (3). La fuente de infección en los pacientes trasplantados puede partir de una primoinfección, de reactivación del virus endógeno o de reactivación del virus posiblemente presente en el órgano donado, lo que conduce a una primoinfección si el receptor no había estado en contacto con el virus o a una sobreinfección, pues a pesar de que no existen serotipos del CMV, sí

hay diferencias a nivel genético entre diferentes aislamientos y las sobreinfecciones se han documentado ampliamente (4-9).

La infección por CMV ocurre generalmente entre el primero y el cuarto mes postrasplante aumentando la morbimortalidad. Aproximadamente 17 a 25% de los trasplantados que sufren la infección presentan sintomatología que generalmente consiste en un síndrome febril prolongado (5,10,11). Con frecuencia se presenta compromiso sistémico y la neumonitis se reconoce como la forma clínica más devastadora (12,13). El CMV es responsable hasta de 25% de las muertes en trasplantados renales y el porcentaje puede llegar hasta 85% en el grupo de pacientes que presenta neumonía intersticial (1,10,12,13).

El diagnóstico precoz de la infección sigue siendo uno de los mayores retos en el área de los trasplantes y su trascendencia radica en la necesidad de hacer lo más tempranamente posible el diagnóstico diferencial entre rechazo e infección por CMV ya que la sintomatología se confunde y, más importante aun, el tratamiento es completamente opuesto, pues mientras la infección demanda reducción de la terapia supresora e instauración de terapia antiviral, el rechazo exige el aumento de la supresión (14-17).

La introducción de nuevos medicamentos inmunosupresores como la ciclosporina (CsA), ha disminuido la incidencia de citomegalovirus en los trasplantados; no precisamente porque la droga tenga acción antiviral, sino porque otros medicamentos como los glucocorticoides, la azatioprina y el suero antilinfocítico están más asociadas con la incidencia de reactivación viral (18,19). El tratamiento de la infección en la actualidad no es sa-

Drs. Martín R. Correa, Margarita Correa, Jorge E. Ossa: 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.

Solicitud de separatas al Dr. Correa.

tisfactorio; si bien se ha logrado algún éxito con nuevos medicamentos antivirales como el ganciclovir y el foscarnet en combinación con gammaglobulinas, también se ha informado sobre la existencia de cepas de virus resistentes al ganciclovir (20- 22).

Un mejor entendimiento de la patogénesis de la infección por CMV, particularmente en condiciones de inmunosupresión y trasplantes y el desarrollo del diagnóstico diferencial rápido, nos permitiría diseñar mejores esquemas de intervención preventiva y terapéutica para mejorar la eficiencia del trasplante renal.

El grupo de trasplantes de la Universidad de Antioquia en el Hospital Universitario San Vicente de Paúl (HUSVP) es pionero en América Latina con la realización de 562 trasplantes renales desde 1973 hasta la fecha. También ha incursionado en el trasplante de otros órganos como corazón, hígado, médula ósea y páncreas. El estudio sistemático de CMV en este grupo de trasplantes se inició a partir de 1985, con el objetivo principal de coadyuvar en la selección de receptores y donantes, hacer el diagnóstico de la infección y estudiar los mecanismos de reactivación viral.

El presente informe se refiere a los estudios serológicos de IgG específica contra CMV humano en pacientes incluidos en el programa de trasplantes de la Universidad de Antioquia, HUSVP, durante los años 1988 y 1989. En una publicación previa, se informaron los resultados de los años 1986 y 1987(16).

MATERIAL Y METODOS

Pacientes: Se estudiaron candidatos a trasplante renal durante 1988 y 1989.

Donantes: Se estudiaron probables donantes intrafamiliares y cadáveres.

Individuos normales: Se probaron individuos normales entre estudiantes y personal vinculado con la facultad de medicina de la Universidad de Antioquia.

Serología: En 1988 las muestras se procesaron por un método de ELISA comercial, según las instrucciones del laboratorio productor (Behringwerke). El punto de corte en este caso fue una dife-

rencia de densidad óptica (DO) mayor de 0.2, a favor del pozo con antígeno.

En 1989, se estandarizó y utilizó un ELISA para CMV (23); en este caso el punto de corte utilizado fue de 0.3. En todos los casos se utilizó un espectrofotómetro Microreader ELISA Dinatk II a 405 nm.

Clínica y citología: El seguimiento clínico lo hizo el grupo de trasplantes. Ante todo síndrome febril compatible con CMV se ordenó estudio citológico en orina, que se practicó por el método de Papanicolaou. Los pacientes que presentaron neumonía intersticial fueron dos, a ambos se les practicó necropsia y el diagnóstico de CMV se hizo por histopatología.

Análisis estadístico: La significancia de las diferencias de prevalencia entre los grupos estudiados se analizó por el método de chi-cuadrado. Se utilizó un computador APC IV NEC con una impresora EPSON FX-1050 y el programa estadístico STATGRAPHICS versión 2.6.

RESULTADOS

Se probaron 455 individuos, distribuidos así: 268 candidatos a trasplante, 116 donantes intrafamiliares, 37 donantes cadavéricos y 34 individuos normales.

La Tabla 1 indica la distribución de reactividad para CMV en los diferentes grupos de individuos. Como puede verse el mayor porcentaje de positividad (89%) corresponde a los candidatos, seguidos

Tabla 1. Serología ELISA para CMV en pacientes y donantes en trasplante renal, 1988-1989, HUSVP.

	Positivos		Negativos		Total	Signif.
	No.	%	No.	%		
Candidatos	239	89	29	11	268	*/ #
Donantes intrafamiliares	94	81	22	19	116	* &
Donantes Cadavéricos	27	73	10	27	37	/&
Testigos Normales	25	74	9	26	34	#
	385		70		455	

*: p = <0.04 correc. Yates. /: p = <0.01 correc. Yates. #: p = <0.02 correo. Yates. &: p = No significativo.

Tabla 2. Serología para CMV en parejas de trasplantados renales en el HUSVP, 1988-1989.

Anticuerpo IgG anti-CMV Receptor/Donante	Origen riñón donado					
	Intrafamiliar		Cadaver		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
R+/D+	70	(77)	41	(75)	111	(76)
R+/D-	11	(12)	9	(16)	20	(14)
R-/D+	8	(9)	4	(7)	12	(8)
R-/D-	2	(2)	1	(2)	3	(2)
Total	91	(100)	55	(100)	146	(100)

por los donantes intrafamiliares con una diferencia significativa ($p= 0.04$); los donantes cadavéricos y los individuos normales presentaron una tasa igualmente baja de infección y significativamente diferente de los candidatos ($p= 0.01$ y $p= 0.02$, respectivamente).

En este período se analizaron 146 parejas de receptores (R)/donantes (D) y la información sobre el estado serológico de los mismos según el origen del riñón donado, se presenta en la Tabla 2. Como puede verse, el menor porcentaje corresponde a las parejas doblemente negativas (2%), mientras que las parejas doblemente positivas son 76%.

Durante el período estudiado, se presentó la siguiente casuística clínica entre los receptores de las parejas R/D analizadas con respecto al problema en estudio: se presentaron 13 casos de enfermedad por CMV (9%), dos de ellos con neumonía intersticial letal; presentaron rechazo 62 pacientes, entre ellos 10 de los que presentaron enfermedad por CMV, circunstancia con un índice de correlación significativo ($p= 0.008$).

Presentaron episodios repetidos de rechazo 33 pacientes (21 presentaron dos eventos, 10 presentaron tres y dos presentaron cuatro). La enfermedad por CMV en estos casos de rechazo repetido, mostró un índice de correlación positivo con el mayor número de rechazos ($p= 0.02$) (Tabla 3).

Adicionalmente, se presentaron tres rechazos con neumonía fatal de etiología desconocida. El porcentaje de eventos de rechazo fue similar (13/30) cuando la relación de parentesco D/R fue parental que cuando el parentesco fue fraternal (23/

Tabla 3. Rechazo en relación con infección por citomegalovirus en un grupo de trasplantados renales. HUSVP 1988-1989.

Infección	Rechazo		Total
	+	-	
-	81	52	133
+	3	10	13
Total	84	62	146

* CMV-rechazo: $P= 0.008$ * CMV-no rechazos: $p= 0.02$

61). En el caso de las parejas con donante cadavérico el porcentaje de rechazo fue el más elevado (26/55), pero no significativamente diferente a los anteriores.

DISCUSION

Los resultados del presente trabajo complementan y corroboran un informe previo de nuestro laboratorio donde se encontró que la infección es altamente prevalente en particular en receptores y donantes intrafamiliares y en menor grado en donantes cadavéricos y en la población normal (16).

En la misma forma los resultados sobre la situación serológica de las parejas no sufrieron modificación, al confirmarse que sólo 16% de pacientes logra un trasplante de donante seronegativo y que un porcentaje aún menor de parejas logra la situación ideal de doble seronegatividad (2%) (16).

En la Tabla 4 se presentan los resultados conso-

Tabla 4. Serología ELISA para CMV en pacientes y donantes en trasplante renal, HUSVP 1986-1989.

	Positivos		Negativos		Total	Signif.
	No.	%	No.	%		
Candidatos	548	92	50	8	598	* / #
Donantes intrafamiliares	195	87	30	13	225	* &
Donantes Cadavéricos	46	73	17	27	63	/ &
Testigos Normales	78	74	27	26	105	#
	867		124		991	

*: $p = <0.04$ correc. Yates. /: $p = <0.00009$ correc. Yates. #: $p = <0.01$ correc. Yates. &: $p = <0.00000$ correc. Yates.

lidad para el período 1986-1989, para un total de 991 individuos probados. La tasa de seropositividad fue de 92% para candidatos, 87% para donantes intrafamiliares, 73% para donantes cadavéricos y 74% para individuos normales. La única modificación importante para resaltar es el índice de seropositividad significativamente inferior en los donantes intrafamiliares en relación con los candidatos; en el primer estudio se había insinuado esa tendencia pero sin ninguna significancia estadística. En la Figura 1 se discriminan las parejas según el estado serológico para los cuatro años. Los resultados no sufrieron variaciones significativas con relación al informe previamente publicado.

Estos datos conjuntos, podrían representar la mayor encuesta serológica realizada en el país para CMV y podría ser el reflejo de la situación epidemiológica general en nuestro medio; con la salvedad de que el grupo de candidatos y donantes está expuesto a condiciones epidemiológicas similares y la extrapolación de estos datos a la comunidad estaría mejor representada por los cadáveres y los individuos normales.

Los hallazgos clínicos del presente informe corroboran la asociación entre rechazo y citomegalovirus (10/13; $p=0.008$). Si el número de individuos estudiados en esta oportunidad fuera suficiente para permitir conclusiones generales, podríamos decir que la asociación más fuerte se da entre el CMV y el rechazo y no a la inversa, pues en este estudio el individuo con infección por CMV tuvo un riesgo de rechazo del 77%; mientras que un individuo con rechazo tuvo solamente un 21% de riesgo de sufrir la enfermedad por CMV.

La asociación entre el mayor número de eventos de rechazo presentados por un individuo y la enfermedad por CMV ($p=0.02$) podría estar indicando que la infección viral desencadenaría de alguna manera eventos seriados de rechazo o, a la inversa, que un mayor número de rechazos facilitaría la reactivación viral. Valdría la pena determinar cuál evento se presenta primero o si eventualmente ambas situaciones se dan en forma simultánea; también podría pensarse que la infección viral en estos casos sea una infección más

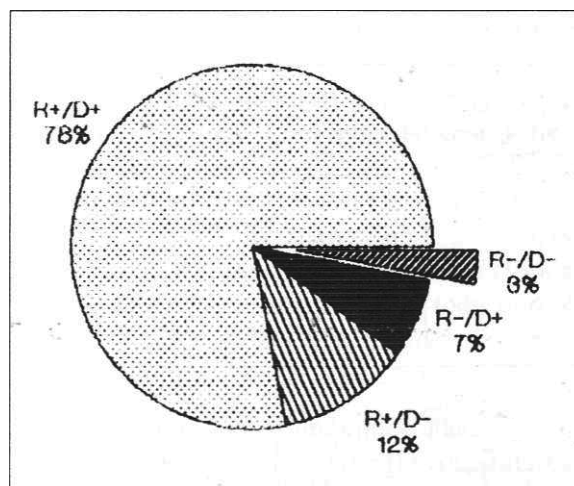


Figura 1. Estado serológico para CMV en parejas receptor/donante en trasplante renal. HUSVP. 1986-1989.

persistente que en otros individuos, lo cual podría someterse a prueba haciendo un seguimiento seriado de la excreción de virus en pacientes con uno o múltiples eventos de rechazo. En este sentido es importante recordar que la infección persistente por CMV se considera el evento central en la patogénesis de la neumonía intersticial (12,13).

Es importante recalcar que la infección por CMV es más frecuente que la enfermedad, aún en condiciones de inmunosupresión y trasplante. En este estudio, analizamos solamente la enfermedad confirmada por citología o histopatología. En el período 1986-1988 el porcentaje de casos de enfermedad por CMV en los 142 pacientes trasplantados fue de 28%, levemente superior a lo informado en otros centros (3). Para el período analizado en esta oportunidad, el porcentaje fue sólo del 9% lo cual coloca a este grupo de trasplantes en una situación ventajosa a este respecto, pues los índices de enfermedad por CMV en trasplante renal, según lo informado por la literatura, oscila entre 17 y 25%.

En trasplantes, la mejor estrategia preventiva de la infección por CMV sería descartar los donantes positivos (24, 25), pero esto es impracticable dada la poca disponibilidad de donantes seronegativos y la marcada prevalencia de la infección en el círculo familiar; entonces, por lo menos, deberíamos propender por el incremento de do-

nantes negativos y particularmente se debería hacer esfuerzos para disminuir el número de parejas R- /D+ y aumentar el número de parejas doblemente negativas. Sin embargo, en el presente estudio fue notoria la incidencia de infección en parejas R-/D- (dos de tres casos). Supuestamente, la primoinfección en estas condiciones tiene consecuencias más funestas para el trasplantado, por lo tanto sería importante establecer un protocolo especial a fin de disminuir los riesgos de infección en estos pacientes.

Ante estas circunstancias, el diagnóstico serológico previo al trasplante tiene validez primordialmente para alertar al grupo médico sobre la posible reactivación del virus en caso de positividad, igualmente para prevenir sobre la susceptibilidad a una primoinfección en caso de pacientes seronegativos y desde el punto de vista de investigación básica para continuar los estudios epidemiológicos y etiopatogénicos que conduzcan a la aclaración del fenómeno.

SUMMARY

455 individuals were studied for their anticytomegalovirus IgG serologic status. The group included recipients, intrafamilial donors and cadaveric donors of renal allograft as well as 34 controls.

The prevalence of CMV infection was 89% for recipients, 81% for intrafamilial donors, 73% for cadaveric donors and 74% for controls.

During the 2 year study, 146 Recipient/Donor couples were analyzed and 76% of them were found doubly positive and only 2% were found doubly negative. Also during this period 13 cases (9%) of cytomegalovirus disease were diagnosed including 2 fatal cases of cytomegalovirus pneumonitis.

AGRADECIMIENTOS

A COLCIENCIAS por su aporte económico a través del proyecto 115-05-068-86.

BIBLIOGRAFIA

1. Rubin RH, Tolkoff-Rubin NE. Opportunistic infections in renal allograft recipients. *Transplant Proc* 1988; 20: 7-11.
2. Rubin RH, Tolkoff-Rubin NE. Infection: the new problems. *Trans-*

- plant Proc 1989; 21:1440-1445.
3. Metselaar HJ, Weimar W. Cytomegalovirus infection and renal transplantation. *J Antimicrob Chemoth* 1989; 23: 37-47.
4. Forbes B. Acquisition of cytomegalovirus infection: an update. *Clin Microbiol Rev* 1989; 2: 204-216.
5. Klotman ME, Henry S, Hamilton JD. Determinants of the source of cytomegalovirus in murine renal allograft recipients. *Transplantation* 1987; 44:636-639.
6. Weir NR, Henry ML, Blackmore M, et al. Incidence and morbidity of cytomegalovirus disease associated with a seronegative recipient receiving seropositive donor-specific transfusion and living-related donor transplantation. *Transplantation* 1988; 45: 111-116.
7. Henell KR, Chou S, Norman DJ. Use of cytomegalovirus-seropositive donor kidneys in seronegative patients: results of prospective serotyping and matching in one center. *Transplant Proc* 1989; 21: 2082-2083.
8. Chou S, Norman DK. The influence of donor factors other than serologic status on transmission of cytomegalovirus to transplant recipients. *Transplantation* 1988; 46: 89-93.
9. Kanekasi T, Baba K, Tanaka K, et al. Characterization of cytomegalovirus isolates recovered during repeated infection in renal transplant recipients. *J Med Virol* 1989; 28:140-143.
10. Preiksaitis JK. Cytomegalovirus infection in transplant recipients. *Immunol Aller Clin North Am* 1989; 9:137-151.
11. Rubin RH. Infection in the renal and liver transplant patient. En: Rubin RH, Joung LS, eds. *Clinical approach to infection in the compromised host*. 2nd ed. New York-London: Plenum Medical Book Co 1988; 557-621.
12. Ossa J. Inmunopatogénesis de la infección por citomegalovirus en pacientes inmunosuprimidos. *Temas Microbiol* 1989; 10: 3-5.
13. Zaijaja I, Kovacs A, Forman SJ. Human cytomegalovirus-associated pneumonitis: pathogenesis, prevention and treatment. *Transplant Proc* 1987; (17s): 125-131.
14. Drew WL. Diagnosis of cytomegalovirus infection. *Rev Infect Dis* 1988; (10s): 468-76.
15. Gaston JSH, Waer M. Virus-specific MHC-restricted T lymphocytes may initiate allograft rejection. *Immunol Today* 1985; 6: 237-239.
16. Ossa JE, Arango AE, Arango AM, et al. Prevalencia de infección por citomegalovirus en candidatos a trasplante renal y en sus donantes. *Act Med Col* 1988; 13:125-128.
17. Van Der Berg HR, Van So WJ, Jiwa NM, et al. Recent advances in the diagnosis of active cytomegalovirus infection after organ transplantation. *Transplant Proc* 1990; 22: 226-228.
18. Takahashi K, Yagisawa T, Teraoka S, et al. Infections disease in 450 kidney transplant recipients treated with cyclosporine on a single center. *Transplant Proc* 1989; 21:1536- 1566.
19. Land W. Kidney transplantation: State of the art. *Transplant Proc* 1989; 21:1425-1429.
20. Farrar GH, Bull JR, Greenaway PJ. Prospects for the clinical management of human cytomegalovirus. *Vaccine* 1986; 4: 217-224.
21. Mengan T, Lane C. Cytomegalovirus infection and treatment with gancyclovir. *Rev Infect Dis* 1988; (10s): 572.
22. Erice A, Chou S, Biron K, et al. Progressive disease due to gancyclovir-resistant cytomegalovirus in immunocompromised patients. *N Engl J Med* 1989; 320: 289-293.
23. Correa MR, Arango AE, Ossa JE. Estandarización de un método de ELISA para citomegalovirus humano. *Act Med Col* 1990; 15:4.
24. Poteil-Noble C, El Yafi S, Piatti PM, et al. Virologic selection of the donor in renal transplantation-influence upon viral infections in the recipient. *Transplant Proc* 1986; 18:1373-1374.
25. Ackerman JR, Lefor WM, Weinstein S, et al. Four-year experience with exclusive use of cytomegalovirus antibody (CMV- Ab)-negative donors for CMV-ab negative kidney recipients. *Transplant Proc* 1988; 20:469-471.