



Barcelona, 18 de Marzo de 2011



The ATALANTA Study

HIPOGAMMAGLOBULINEMIA Y RIESGO DE INFECCIÓN EN RECEPTORES DE TRASPLANTE RENAL: resultados del estudio ATALANTA

Mario FERNÁNDEZ RUIZ^a, Francisco LÓPEZ MEDRANO^a, Luis M. ALLENDE^b, Ana GARCÍA REYNE^a, Juan M. HERRERO^a, Begoña DE DIOS^a, Rafael SAN JUAN^a, Carlos LUMBRERAS^a, Amado ANDRÉS^c, José María MORALES^c, Estela PAZ ARTAL^b, Jose María AGUADO^a

^a Unidad de Enfermedades Infecciosas, ^b Servicio de Inmunología, ^c Servicio de Nefrología.
Hospital Universitario "12 de Octubre". Universidad Complutense. Madrid.

INTRODUCCIÓN

- La infección supone una carga notable de morbi-mortalidad en el trasplante renal (TR).
- La enfermedad renal terminal implica una alteración de la respuesta inmunitaria humoral en comparación con sujetos sanos¹.
- La inmunosupresión post-trasplante puede asociarse al desarrollo de hipogammaglobulinemia².
- La hipogammaglobulinemia se asocia a mayor riesgo de infección en receptores de trasplante hepático³, pulmonar⁴ y cardíaco⁵.

1. Beaman M, et al. Nephrol Dial Transplant 1989;4:216-21.

2. Miller BW, et al. Am J Kidney Dis 1995;25:947-5.

3. Doron et al. Transplantation 2006;81:697-703.

4. Goldfarb et al. Transplantation 2001;71:242-6.

5. Sarmiento et al. Transpl Infect Dis 2006;8:49-53.

OBJETIVO

Analizar la prevalencia de hipogammaglobulinemia y de hipocomplementemia en receptores de trasplante renal, su incidencia en la evolución post-trasplante y su impacto sobre el desarrollo de complicaciones infecciosas.

PACIENTES Y MÉTODOS

- **Población de estudio:** cohorte de pacientes con enfermedad renal terminal sometidos a TR y atendidos en el Hospital Universitario "12 de Octubre".
- **Reclutamiento:** 1 de Noviembre de 2008 a 1 de Noviembre de 2009.
- **Periodo de seguimiento:** 12 meses post-trasplante.
- **Variables de estudio:**
 - ✓ complicación infecciosa con necesidad de ingreso hospitalario
 - ✓ complicación infecciosa grave (bacteriemia, neumonía, tuberculosis, enfermedad tisular por CMV o infección fúngica invasora)
- **Respuesta inmunitaria humoral:** determinación prospectiva en situación basal y a los meses 1 y 6 post-trasplante del recuento de inmunoglobulinas (Ig) y de elementos del complemento.

CRONOGRAMA

Inmunoglobulinas (IgG, IgM e IgA)
Complemento (C₃ y C₄)



Inmunoglobulinas (IgG, IgM e IgA)
Complemento (C₃ y C₄)



Inmunoglobulinas (IgG, IgM e IgA)
Complemento (C₃ y C₄)



Mes: 0

1

6

12



Recogida prospectiva de episodios de infección que precisaran ingreso

PACIENTES Y MÉTODOS

- **Población de estudio:** cohorte de pacientes con enfermedad renal terminal sometidos a TR y atendidos en el Hospital Universitario "12 de Octubre".
- **Reclutamiento:** 1 de Noviembre de 2008 a 1 de Noviembre de 2009.
- **Periodo de seguimiento:** 12 meses post-trasplante.
- **Variables de estudio:**
 - ✓ complicación infecciosa con necesidad de ingreso hospitalario
 - ✓ complicación infecciosa grave (bacteriemia, neumonía, tuberculosis, enfermedad tisular por CMV o infección fúngica invasora)
- **Respuesta inmunitaria humoral:** determinación prospectiva en situación basal y a los meses 1 y 6 post-trasplante del recuento de inmunoglobulinas (Ig) y de elementos del complemento.
- **Análisis univariante y multivariante** de los factores predictores de infección post-TR.

RESULTADOS

Características generales de la cohorte (143 pacientes)

Sexo masculino	89	(62,2%)
Edad (media \pm SD)	54,9 \pm 14,9 años	
Enfermedad renal de base		
Nefroangioesclerosis hipertensiva	26	(18,2%)
Glomerulonefritis	25	(17,5%)
Nefropatía diabética	23	(16,1%)
Poliquistosis renal	20	(14,0%)
Nefropatía intersticial crónica	14	(9,8%)
Nefropatía congénita	7	(4,9%)
Otras	19	(13,3%)
No filiada	9	(6,3%)
Terapia sustitutiva previa		
Hemodiálisis periódica	121	(84,6%)
Diálisis peritoneal	13	(9,1%)
Trasplante renal previo	34	(23,8%)
Donante vivo	5	(3,5%)
Tiempo de isquemia fría (media)	17,5 \pm 6,5 horas	
Régimen de inmunosupresión		
Prednisona, FK y MMF	127	(88,8%)
Prednisona, FK y azatioprina	15	(10,5%)

Régimen de inducción

Ninguno	33	(23,1%)
Timoglobulina	64	(44,8%)
Basiliximab	46	(32,2%)

Status serológico para CMV

Discordante (R-/D+)	13	(9,1%)
Doble negativo (R-/D-)	1	(0,7%)

Serología positiva para VHC

19 (13,3%)

Serología positiva para VHB

1 (0,7%)

Profilaxis frente a CMV

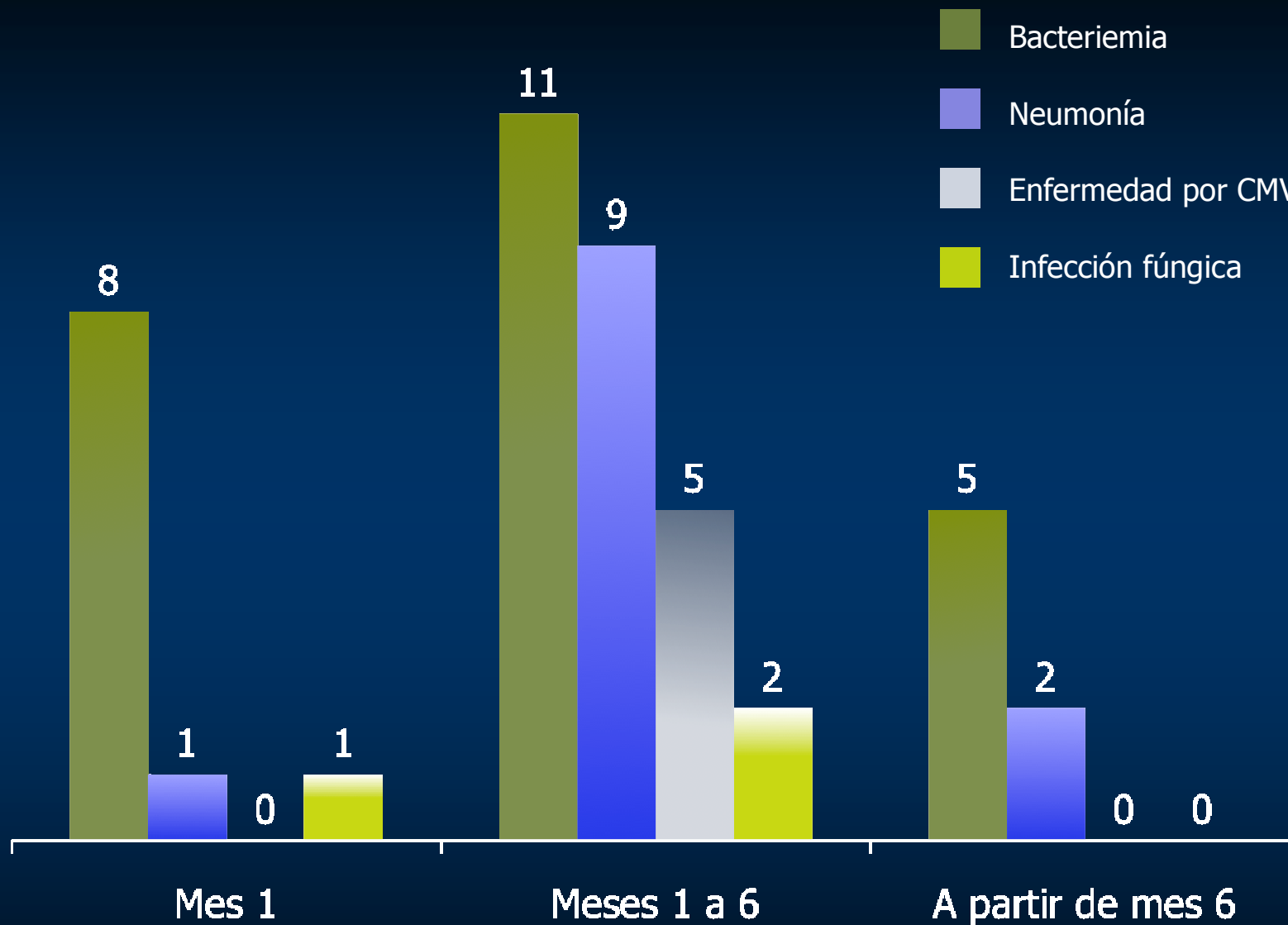
Tratamiento anticipado	68	(47,6%)
Profilaxis universal	69	(48,3%)

Complicaciones post-trasplante

Reintervención en el primer mes	16	(11,2%)
Neoplasia <i>de novo</i>	3	(2,1%)
Rechazo agudo	30	(21,0%)
≥ 2 episodios	4	(2,8%)

Complicaciones infecciosas post-trasplante

Algún episodio de infección	92	(64,3%)
Número por paciente (media)	1,3 ± 1,4 episodios	
Algún episodio de infección grave	32	(22,4%)
Bacteriemia	23 episodios	
Neumonía	12 episodios	
Enfermedad tisular por CMV	5 episodios	
Infección fúngica invasora	3 episodios	
Tuberculosis	1 episodio	
Algún episodio de infección mucocutánea	14	(9,8%)



Evolución de parámetros inmunitarios (media \pm SD)

Determinación basal (mes 0)

IgG (mg/dL)	1174 \pm 443
IgM (mg/dL)	114 \pm 73
IgA (mg/dL)	273 \pm 142
C ₃ (mg/dL)	102 \pm 26
C ₄ (mg/dL)	26 \pm 8

Determinación mes 1

IgG (mg/dL)	744 \pm 300
IgM (mg/dL)	88 \pm 65
IgA (mg/dL)	176 \pm 90
C ₃ (mg/dL)	101 \pm 26
C ₄ (mg/dL)	22 \pm 7

Determinación mes 6

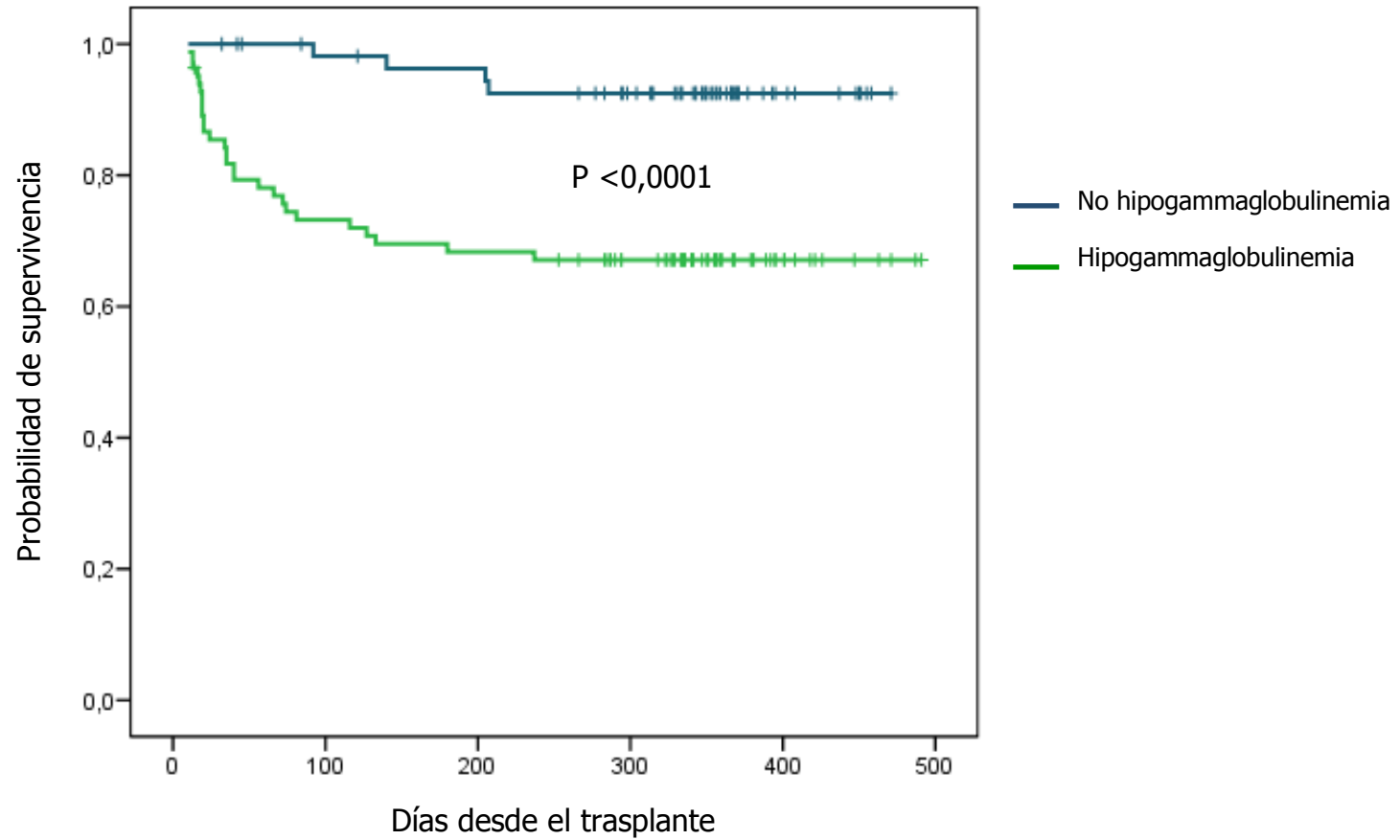
IgG (mg/dL)	866 \pm 305
IgM (mg/dL)	111 \pm 101
IgA (mg/dL)	173 \pm 105
C ₃ (mg/dL)	107 \pm 25
C ₄ (mg/dL)	22 \pm 7

	No infección grave (n = 111)	Infección grave (n = 32)	P
Determinación basal (mes 0)			
IgG (mg/dL)	1220 ± 473	1011 ± 289	0,021
IgM (mg/dL)	117 ± 73	104 ± 73	NS
IgA (mg/dL)	274 ± 139	270 ± 153	NS
C ₃ (mg/dL)	103 ± 26	100 ± 24	NS
C ₄ (mg/dL)	26 ± 8	28 ± 9	NS
Determinación mes 1			
IgG (mg/dL)	778 ± 318	634 ± 289	0,020
IgM (mg/dL)	89 ± 55	87 ± 90	NS
IgA (mg/dL)	179 ± 88	165 ± 96	NS
C ₃ (mg/dL)	105 ± 24	90 ± 29	0,005
C ₄ (mg/dL)	22 ± 6	21 ± 7	NS
Determinación mes 6			
IgG (mg/dL)	866 ± 294	870 ± 356	NS
IgM (mg/dL)	109 ± 102	121 ± 103	NS
IgA (mg/dL)	177 ± 108	156 ± 90	NS
C ₃ (mg/dL)	109 ± 25	99 ± 26	NS
C ₄ (mg/dL)	22 ± 7	23 ± 6	NS

Hipogammaglobulinemia basal

Nivel de IgG basal (mes 0)	≥1175 mg/dL (n = 58)	<1175 mg/dL (n = 83)	P
<i>Cualquier infección</i>	32 (55,2%)	58 (69,9%)	0,074
Infección grave	4 (6,9%)	27 (32,5%)	0,000
Bacteriemia	2 (3,4%)	17 (20,5%)	0,002
Neumonía	3 (5,2%)	9 (10,8%)	NS
Infección fúngica invasora	0 (0,0%)	3 (3,6%)	NS
Infección por CMV	12 (20,7%)	28 (33,7%)	0,091
Enfermedad tisular por CMV	0 (0,0%)	5 (6,0%)	0,067
<i>Número de episodios (media ± SD)</i>			
Cualquier infección	0,95 ± 1,14	1,61 ± 1,61	0,012
Infección bacteriana	0,53 ± 0,84	1,07 ± 1,24	0,008
Bacteriemia	0,03 ± 0,18	0,24 ± 0,51	0,003
Infección por CMV	0,21 ± 0,41	0,36 ± 0,53	0,081
Enfermedad tisular por CMV	0,0 ± 0,0	0,06 ± 0,24	0,058
Rechazo agudo	8 (13,8%)	21 (25,3%)	0,096
Mortalidad	2 (3,4%)	6 (7,2%)	NS

Supervivencia libre de infección grave (primer año post-trasplante)



Factores de riesgo para el desarrollo de infección grave (primer año post-trasplante)

	Univariante			Multivariante		
	OR	IC 95%	<i>P</i>	OR	IC 95%	<i>P</i>
Edad del receptor (años)	1,05	1,02-1,08	0,002	-	-	
Edad del donante (años)	1,04	1,01-1,06	0,002	1,04	1,01-1,07	0,011
Glomerulonefritis	0,25	0,06-1,15	0,067	-	-	
Tratamiento de inducción	3,58	1,01-12,63	0,037	5,06	1,13-22,63	0,034
Rechazo agudo	3,10	1,29-7,44	0,009	-	-	
Creatinina en día 7 (mg/dL)	1,02	0,92-1,14	NS	-	-	
Creatinina en mes 1 (mg/dL)	1,77	1,29-2,42	0,000	1,98	1,37-2,86	0,000
Hipogammaglobulinemia basal (recuento de IgG <1175 mg/dL)	6,51	2,13-18,84	0,000	8,09	2,34-27,98	0,001

Hipocomplementemia en el mes 1

Nivel de C₃ en mes 1	≥100 mg/dL (n = 66)	<100 mg/dL (n = 60)	P
<i>Infección entre mes 1 y 6</i>			
Cualquier infección	25 (37,9%)	38 (63,3%)	0,004
Infección grave	7 (10,6%)	19 (31,7%)	0,004

Factores de riesgo para el desarrollo de infección grave (entre los meses 1 y 6)

	Univariante			Multivariante		
	OR	IC 95%	<i>P</i>	OR	IC 95%	<i>P</i>
Edad del receptor (años)	1,06	1,02-1,09	0,002	-	-	
Edad del donante (años)	1,04	1,02-1,07	0,001	1,05	1,02-1,09	0,002
Reintervención quirúrgica	3,21	1,05-9,83	0,034	-	-	
Rechazo agudo	3,03	1,20-7,65	0,015	-	-	
Creatinina en mes 1 (mg/dL)	1,78	1,29-2,44	0,000	1,69	1,20-2,34	0,003
Hipocomplementemia basal (C ₃ <100 mg/dL)	3,91	1,50-10,14	0,004	3,24	1,13-9,25	0,028

CONCLUSIONES

- La hipogammaglobulinemia basal y la hipocomplementemia al mes 1 predicen de forma independiente el riesgo de infección grave en el primer año post-trasplante renal.
- La monitorización de la respuesta inmunitaria humoral post-trasplante permitiría diseñar estrategias individualizadas de profilaxis y tratamiento precoz.
- Factor potencialmente reversible: terapia de sustitución mediante la administración de inmunoglobulina IV.
- Diseño de futuros ensayos clínicos para evaluar esta estrategia.

Societat Catalana de Trasplantament



Barcelona, 18 de Marzo de 2011



The ATALANTA Study

HIPOGAMMAGLOBULINEMIA Y RIESGO DE INFECCIÓN EN RECEPTORES DE TRASPLANTE RENAL: resultados del estudio ATALANTA