

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

<sup>a</sup> Unidad de Enfermedades Infecciosas, <sup>b</sup> Servicio de Inmunología, <sup>c</sup> 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 sanos<sup>1</sup>.
- La inmunosupresión post-trasplante puede asociarse al desarrollo de hipogammaglobulinemia<sup>2</sup>.
- La hipogammaglobulinemia se asocia a mayor riesgo de infección en receptores de trasplante hepático<sup>3</sup>, pulmonar<sup>4</sup> y cardíaco<sup>5</sup>.

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.

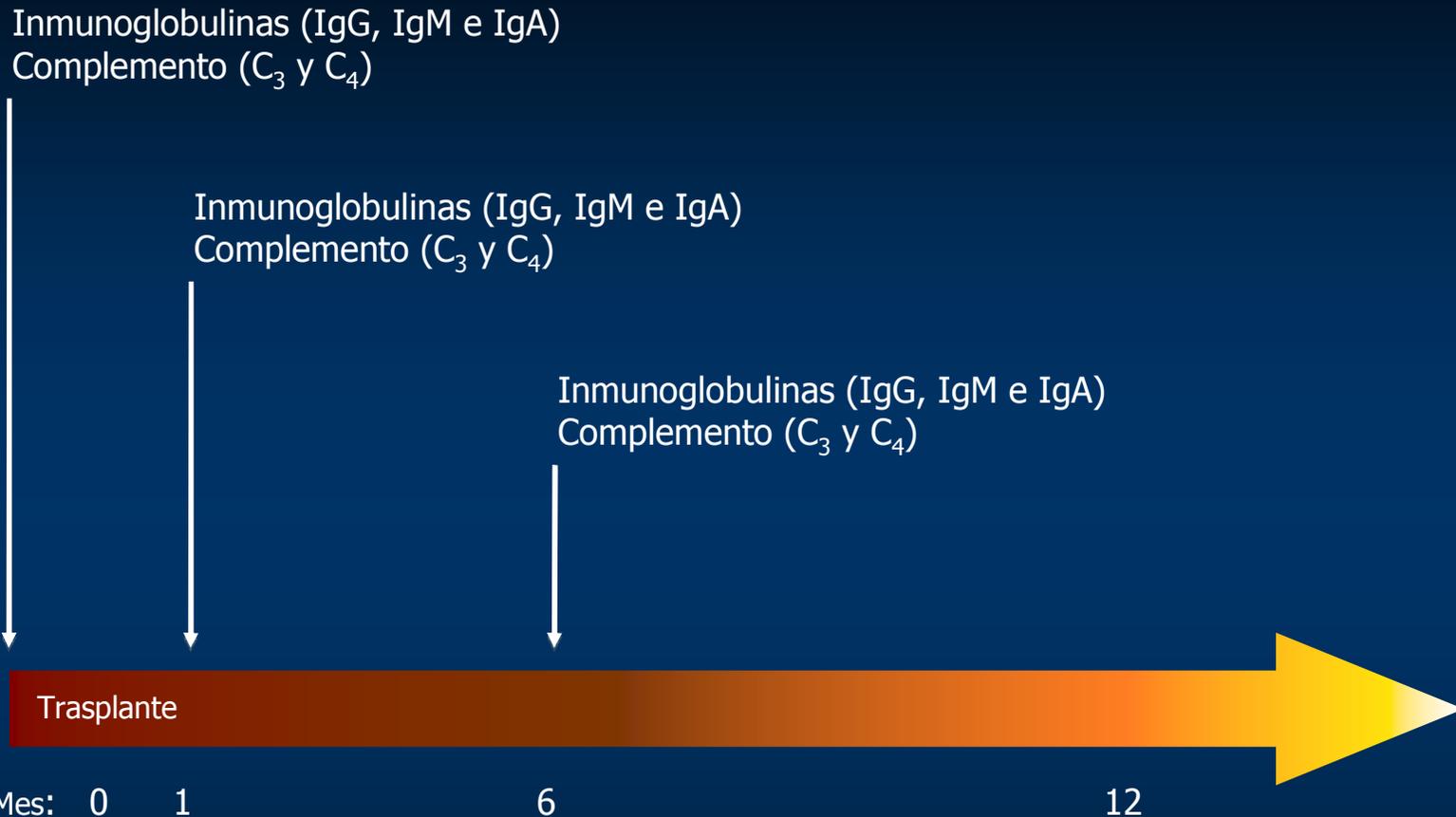
## OBJETIVO

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



----->  
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)

<b>Sexo masculino</b>	89	(62,2%)
<b>Edad</b> (media $\pm$ SD)	54,9 $\pm$ 14,9 años	
<b>Enfermedad renal de base</b>		
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%)
<b>Terapia sustitutiva previa</b>		
Hemodiálisis periódica	121	(84,6%)
Diálisis peritoneal	13	(9,1%)
<b>Trasplante renal previo</b>	34	(23,8%)
<b>Donante vivo</b>	5	(3,5%)
<b>Tiempo de isquemia fría</b> (media)	17,5 $\pm$ 6,5 horas	
<b>Régimen de inmunosupresión</b>		
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**

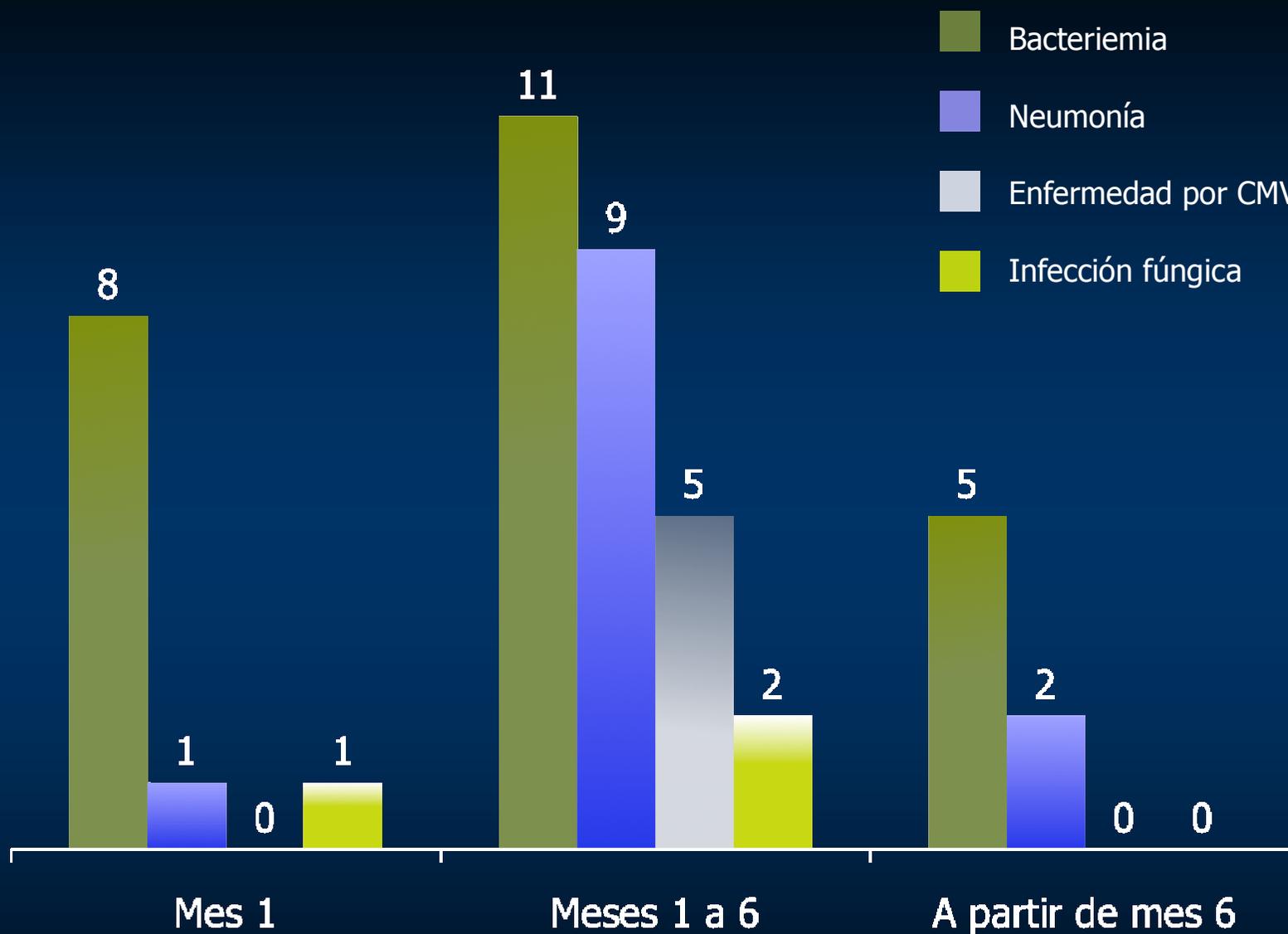
Tratamiento anticipado	68	(47,6%)
Profilaxis universal	69	(48,3%)

**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

<b>Algún episodio de infección</b>	92	(64,3%)
Número por paciente (media)	1,3 ± 1,4 episodios	
<b>Algún episodio de infección grave</b>	32	(22,4%)
Bacteriemia	23 episodios	
Neumonía	12 episodios	
Enfermedad tisular por CMV	5 episodios	
Infección fúngica invasora	3 episodios	
Tuberculosis	1 episodio	
<b>Algún episodio de infección mucocutánea</b>	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 <sub>3</sub> (mg/dL)	102 $\pm$ 26
C <sub>4</sub> (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 <sub>3</sub> (mg/dL)	101 $\pm$ 26
C <sub>4</sub> (mg/dL)	22 $\pm$ 7

### **Determinación mes 6**

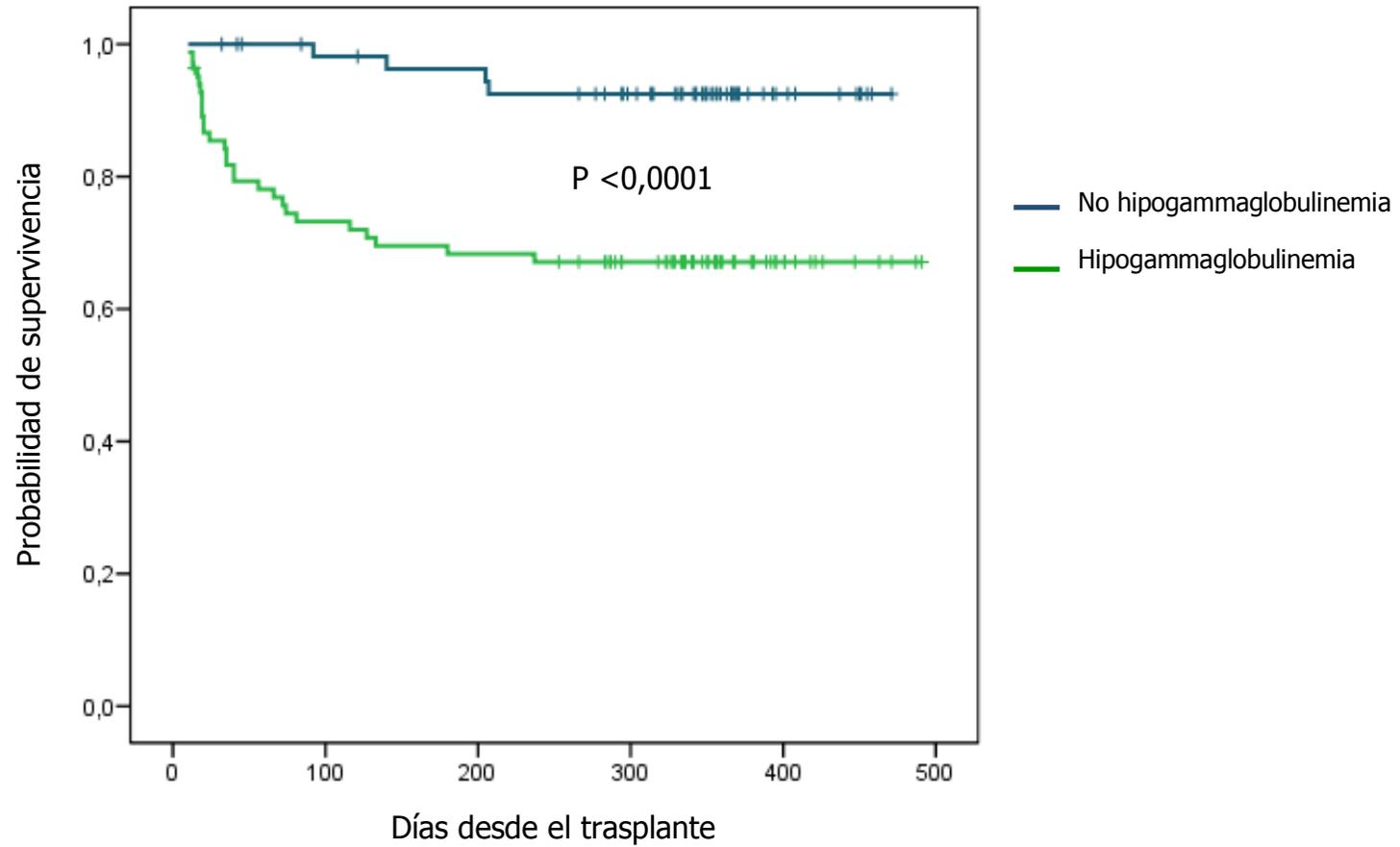
IgG (mg/dL)	866 $\pm$ 305
IgM (mg/dL)	111 $\pm$ 101
IgA (mg/dL)	173 $\pm$ 105
C <sub>3</sub> (mg/dL)	107 $\pm$ 25
C <sub>4</sub> (mg/dL)	22 $\pm$ 7

	<b>No infección grave</b> (n = 111)	<b>Infección grave</b> (n = 32)	<b>P</b>
<b>Determinación basal (mes 0)</b>			
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 <sub>3</sub> (mg/dL)	103 ± 26	100 ± 24	NS
C <sub>4</sub> (mg/dL)	26 ± 8	28 ± 9	NS
<b>Determinación mes 1</b>			
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 <sub>3</sub> (mg/dL)	105 ± 24	90 ± 29	0,005
C <sub>4</sub> (mg/dL)	22 ± 6	21 ± 7	NS
<b>Determinación mes 6</b>			
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 <sub>3</sub> (mg/dL)	109 ± 25	99 ± 26	NS
C <sub>4</sub> (mg/dL)	22 ± 7	23 ± 6	NS

## Hipogammaglobulinemia basal

<b>Nivel de IgG basal</b> (mes 0)	<b>≥1175 mg/dL</b> (n = 58)	<b>&lt;1175 mg/dL</b> (n = 83)	<b>P</b>
<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</i> (media ± SD)			
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

<b>Nivel de C<sub>3</sub> en mes 1</b>	<b>≥100 mg/dL</b> (n = 66)	<b>&lt;100 mg/dL</b> (n = 60)	<b>P</b>
<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 <sub>3</sub> <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

 Hospital Universitario  
12 de Octubre  
SaludMadrid  Comunidad de Madrid



The ATALANTA Study

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