18º CONGRESO
SCT SOCIETAT CATALANA DE TRASPLANTAMENT
BARCELONA
UNIVERSITAT POMPEU FABRA
26-28 MARZO 2025

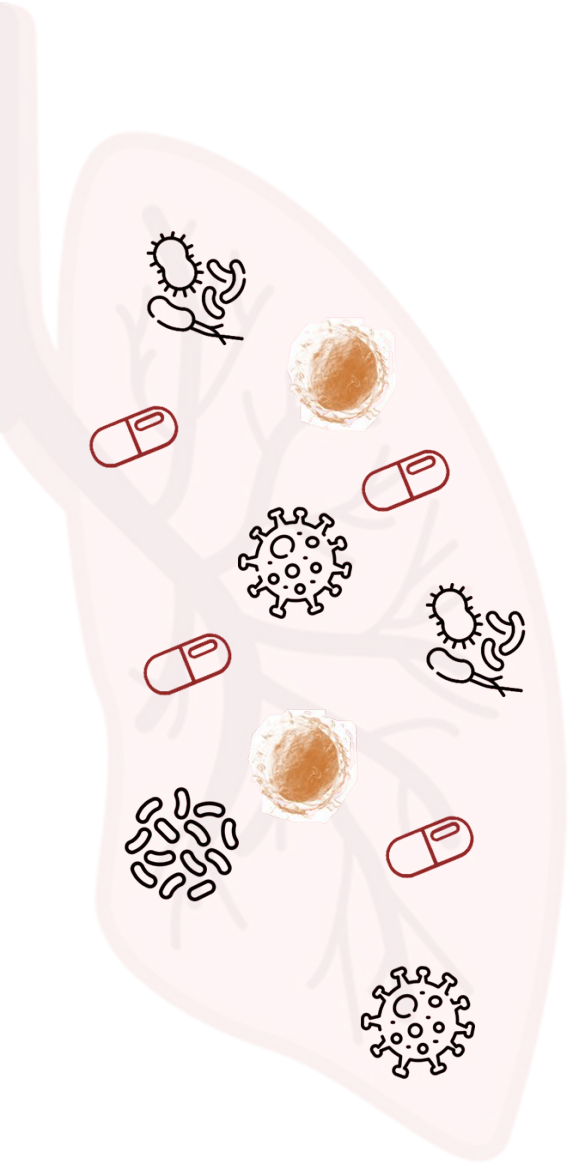
La expresión génica de los genes regulados por el factor nuclear de las células T activadas identifica a los pacientes trasplantados de pulmón con mayor riesgo de infección bacteriana grave

Meritxell Boada Pérez

Vall d'Hebron Institut de Recerca

SOCIETAT CATALANA DE TRASPLANTAMENT
FUNDACIÓ CATALANA DE TRASPLANTAMENT

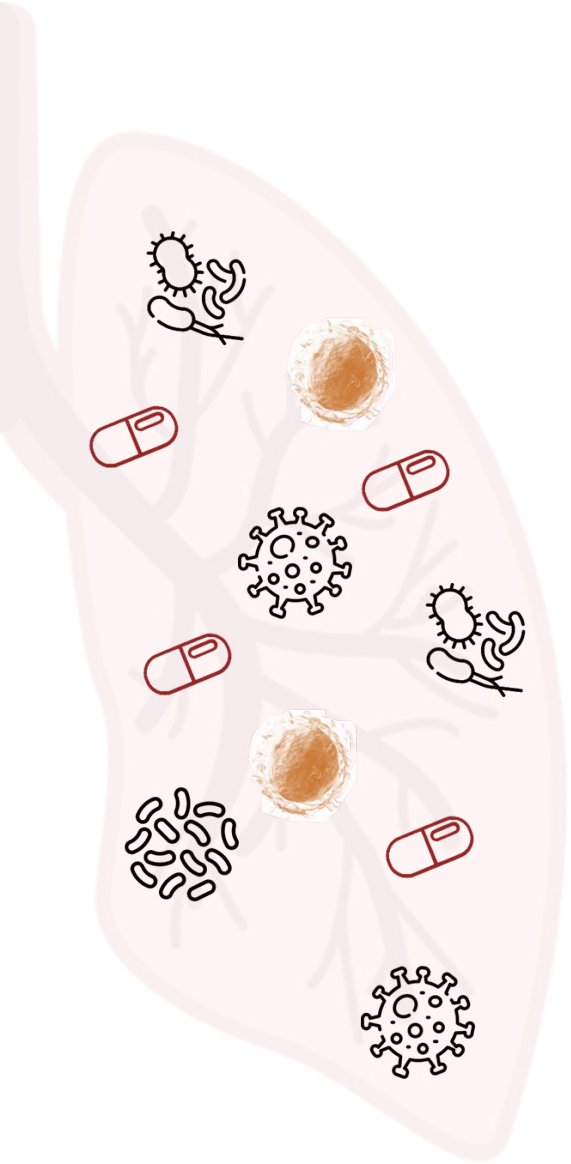
Introducción



Infecciones

42% muertes primer año post-TP

Introducción



Infecciones
42% muertes primer año post-TP

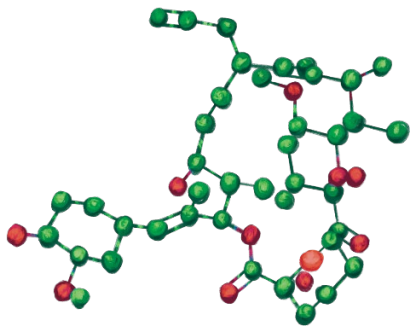
Disfunción crónica del injerto
50% a los 5 años post-TP

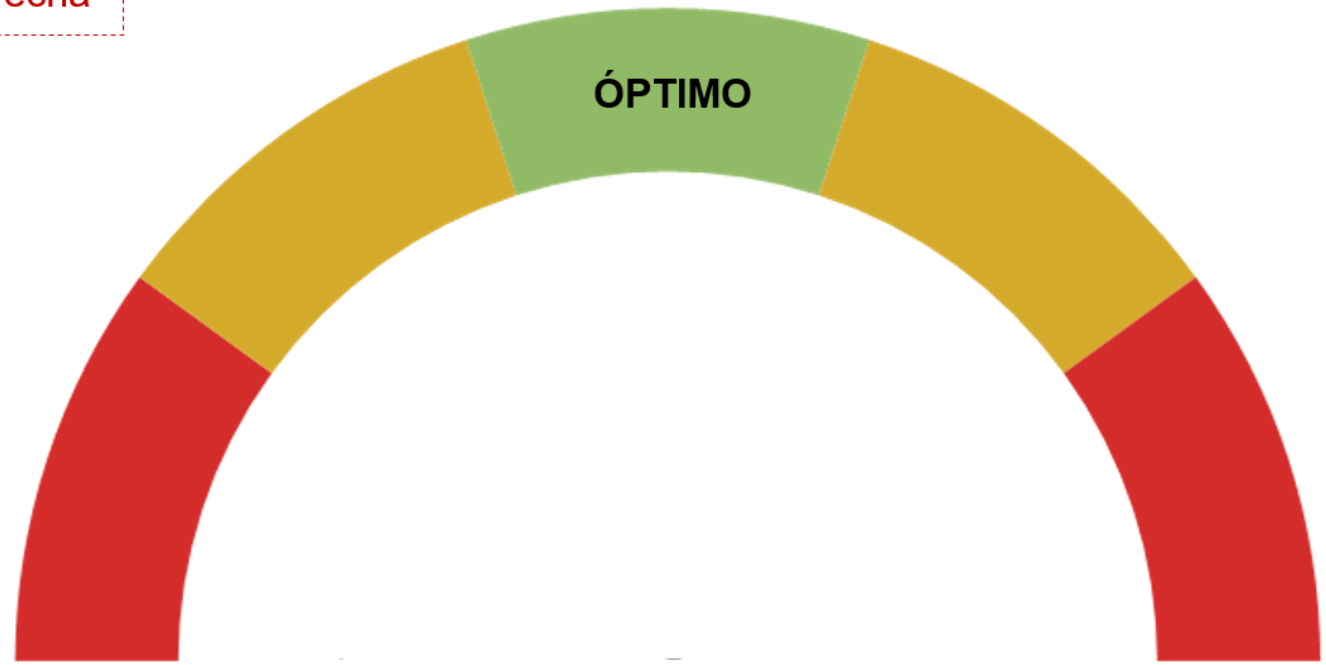
Introducción

Variabilidad intra-individual

Variabilidad inter-individual

Ventana terapéutica estrecha





Introducción

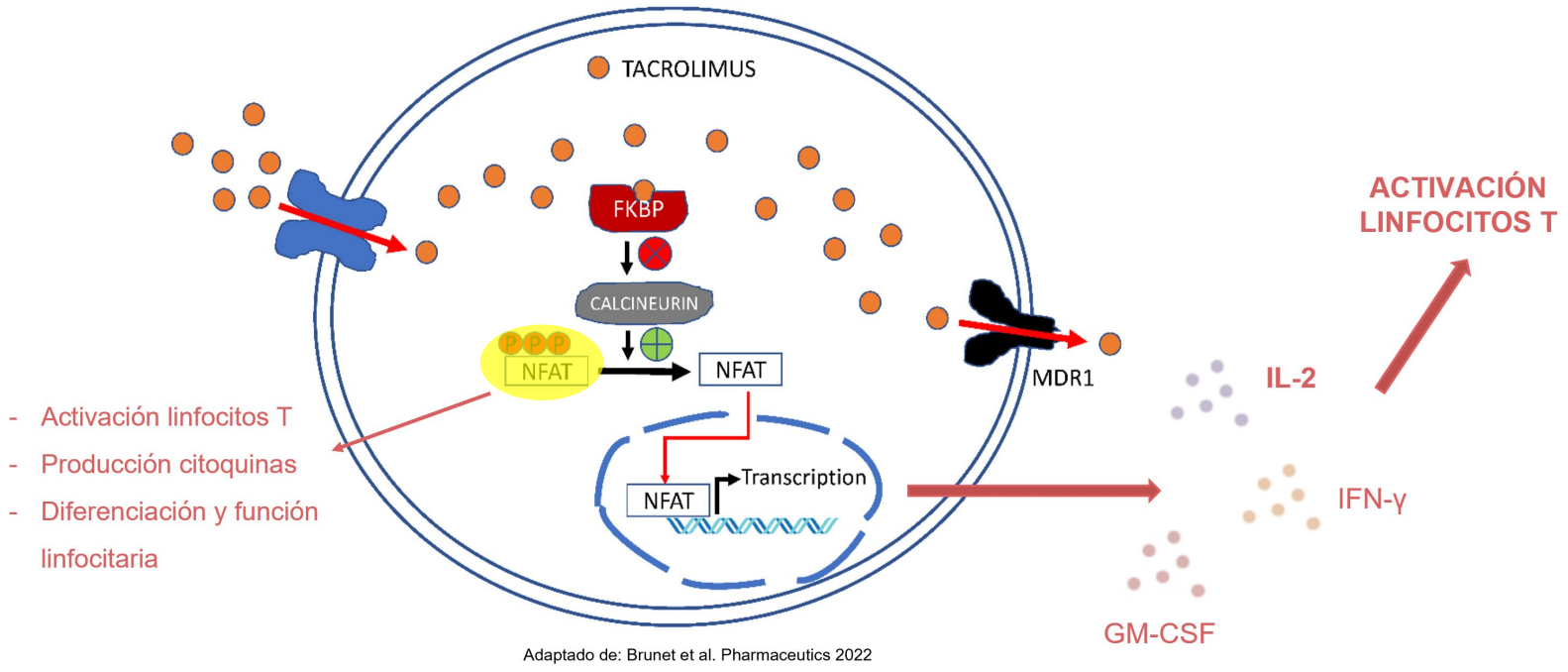
Ideal → AUC

Práctica clínica habitual → [C_0]

Introducción

NFAT-RGE como biomarcador farmacodinámico

¿Qué **efecto** tiene tacrolimus en el sistema inmune?



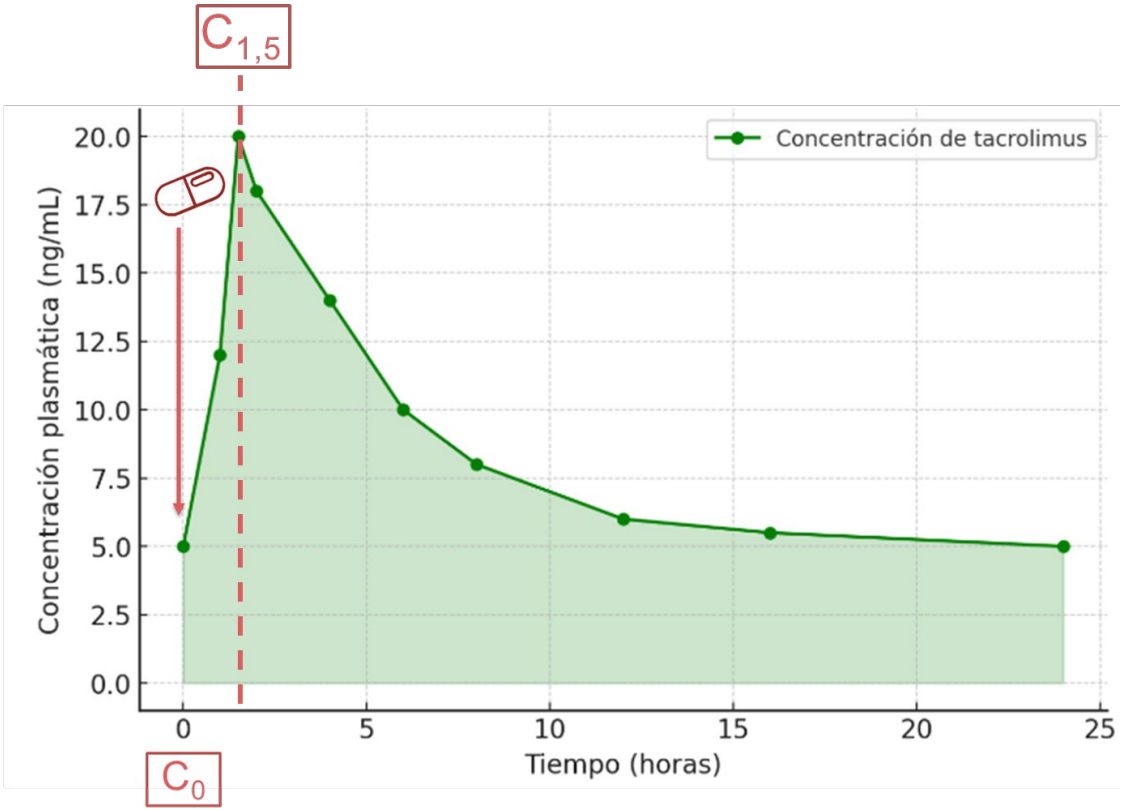
Adaptado de: Brunet et al. Pharmaceutics 2022

Introducción

NFAT-RGE como biomarcador farmacodinámico

¿Qué **efecto** tiene tacrolimus en el sistema inmune?

$$\text{NFAT-RGE} = \frac{\dfrac{n\ \text{IL-2}\ C_{1,5}}{n\ \text{IL-2}\ C_0} + \dfrac{n\ \text{IFN-}\gamma\ C_{1,5}}{n\ \text{IFN-}\gamma\ C_0} + \dfrac{n\ \text{GM-CSF}\ C_{1,5}}{n\ \text{GM-CSF}\ C_0}}{3} \times 100$$

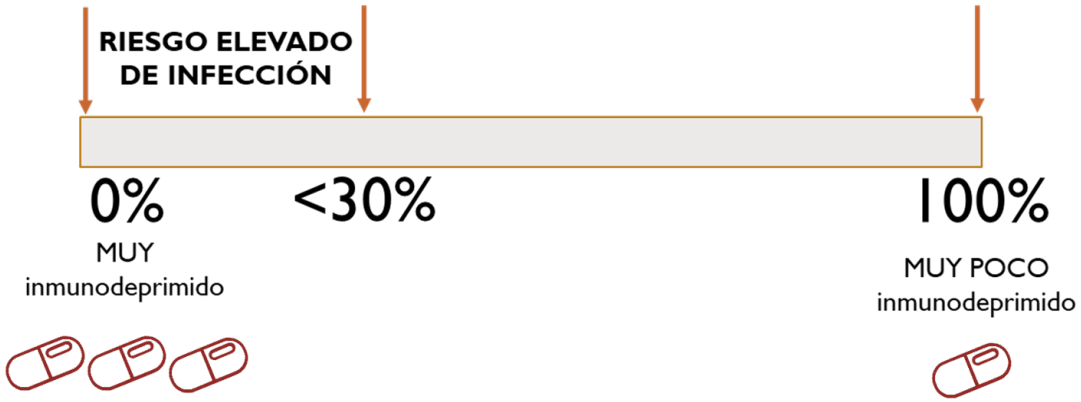


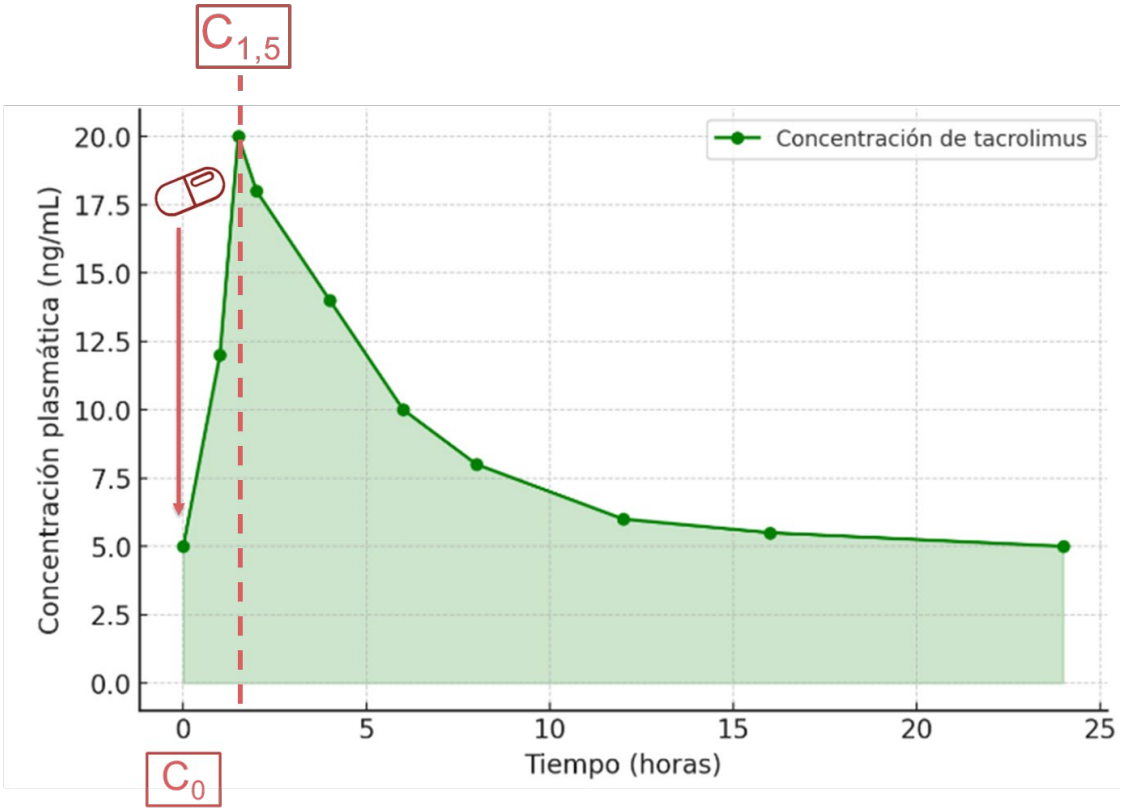
Introducción

NFAT-RGE como biomarcador farmacodinámico

¿Qué **efecto** tiene tacrolimus en el sistema inmune?

$$\text{NFAT-RGE} = \frac{\dfrac{n\ \text{IL-2}\ C_{1,5}}{n\ \text{IL-2}\ C_0} + \dfrac{n\ \text{IFN-}\gamma\ C_{1,5}}{n\ \text{IFN-}\gamma\ C_0} + \dfrac{n\ \text{GM-CSF}\ C_{1,5}}{n\ \text{GM-CSF}\ C_0}}{3} \times 100$$





Introducción

Las infecciones respiratorias eran más comunes en pacientes con **NFAT-RGE<40%**

U.S. Department of Veterans Affairs

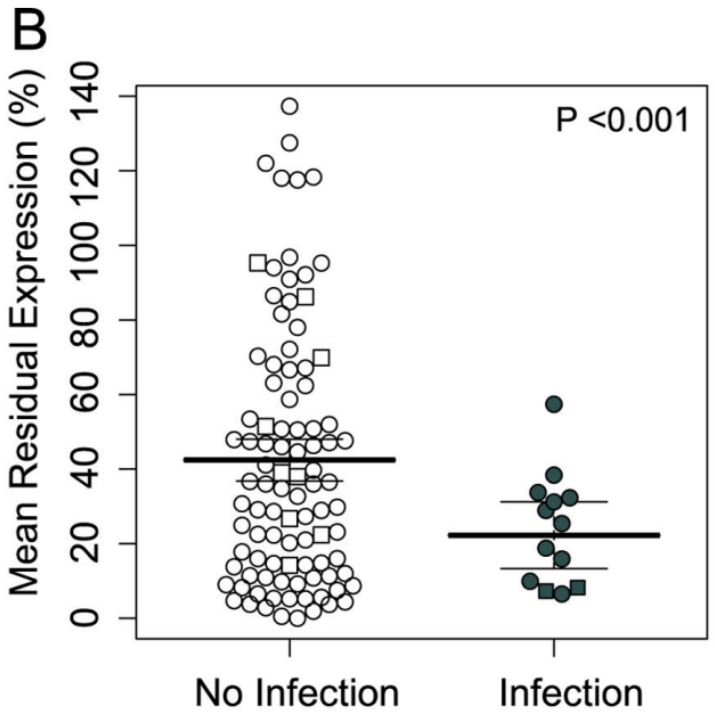
Public Access Author manuscript

Am J Transplant. Author manuscript; available in PMC 2019 August 19.

Published in final edited form as:

Am J Transplant. 2018 August ; 18(8): 2043–2049. doi:10.1111/ajt.14886.

Suppressed calcineurin-dependent gene expression identifies lung allograft recipients at increased risk of infection



Greenland JR. *et al.*, Suppressed calcineurin-dependent gene expression identifies lung allograft recipients at increased risk of infection. *American Journal of Transplantation*. 2018 Aug;18(8):2043-2049.

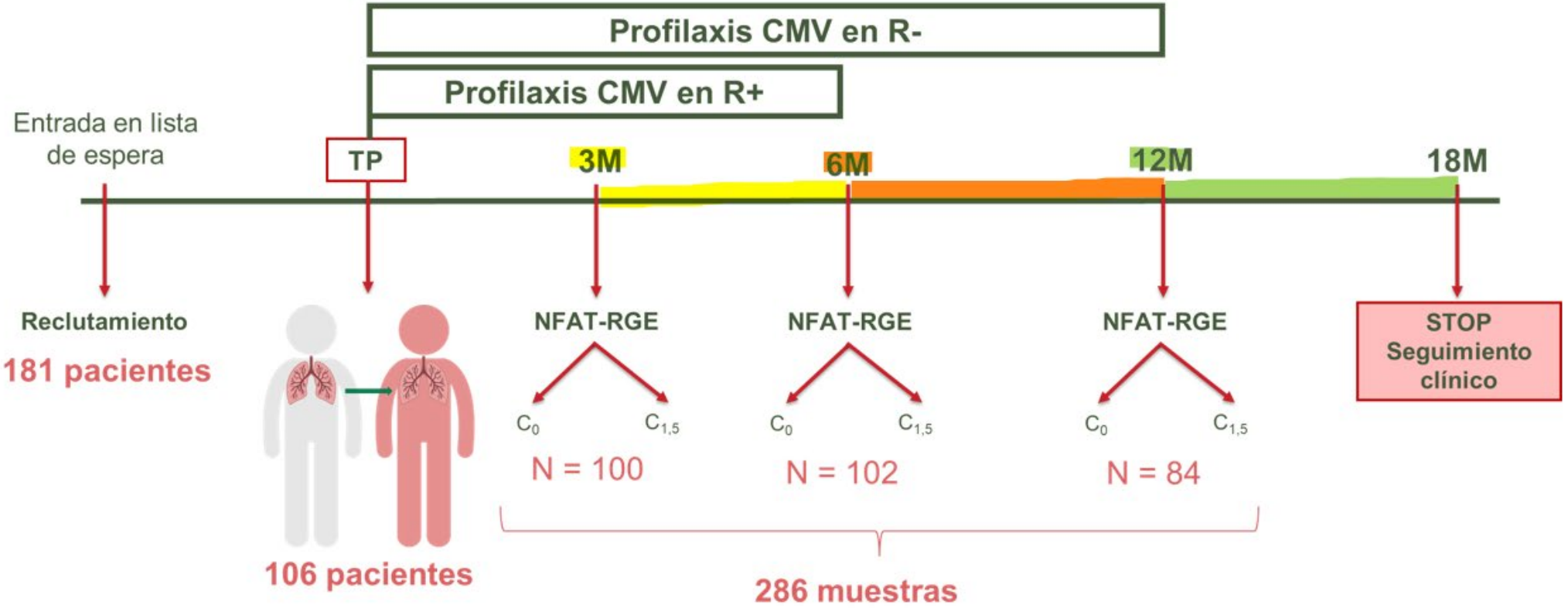
Objetivos

1. Correlacionar el grado de inmunosupresión medido por **NFAT-RGE** con las **concentraciones** de **tacrolimus** en sangre.

2. Determinar si los pacientes con niveles **bajos** de **NFAT-RGE** (mayor inmunosupresión) experimentan más **infecciones**.

3. Determinar si los pacientes con niveles **elevados** de **NFAT-RGE** (menor inmunosupresión) experimentan más eventos de **rechazo del injerto**.

Diseño experimental



Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda

SaludMadrid
Comunidad de Madrid

Vall d'Hebron

Resultados

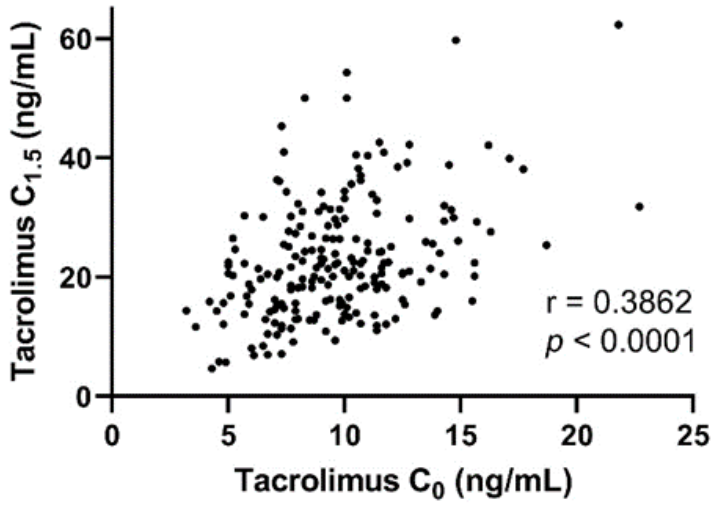
NFAT-RGE<30% → más dosis y $C_{1,5}$ pero igual C_0

	NFAT-RGE <30% **N=88 (31%)**	**NFAT-RGE ≥30%** **N=198 (69%)**	***p***
Tacrolimus			
Dosis (mg/día) mediana (rango)	8 (6-11)	5 (4-8)	**<0,0001**
Niveles C_0 (ng/mL) mediana (rango)	10 (8-12)	10 (8-12)	0,9092
Niveles $C_{1.5}$ (ng/mL) mediana (rango)	30 (34-38)	19 (14-23)	**<0,0001**
Otros fármacos inmunosupresores			
Dosis corticosteroides (mg/día) mediana (rango)	20 (13-24)	16 (10-20)	**0,0476**
Dosis ácido micofenólico (mg/día) mediana (rango)	1000 (500-1000)	1000 (500-1000)	0,4138

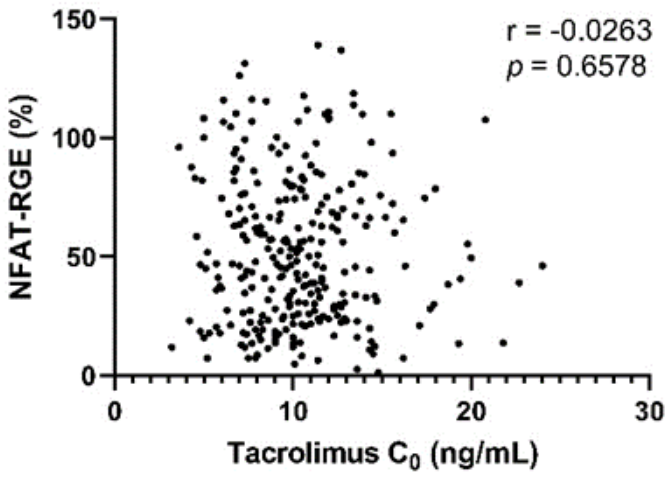
Resultados

C_0 **NO** correlaciona con NFAT-RGE pero $C_{1,5}$ **SÍ**

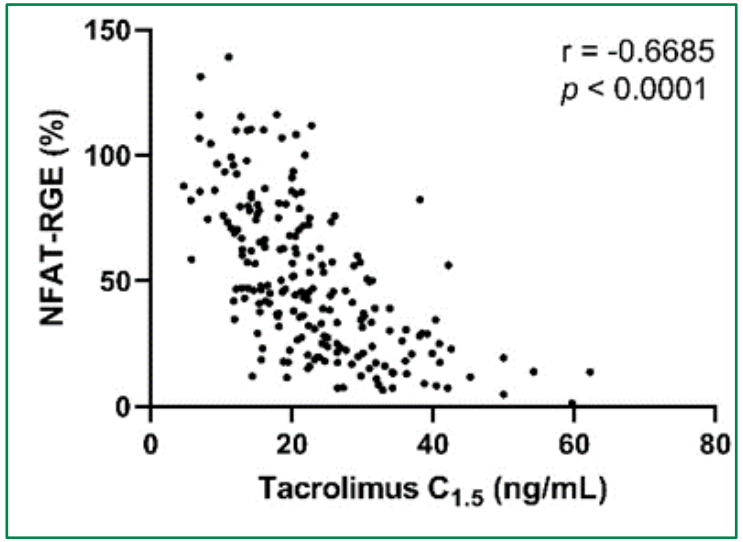
C_0 vs. $C_{1,5}$



NFAT-RGE vs. C_0



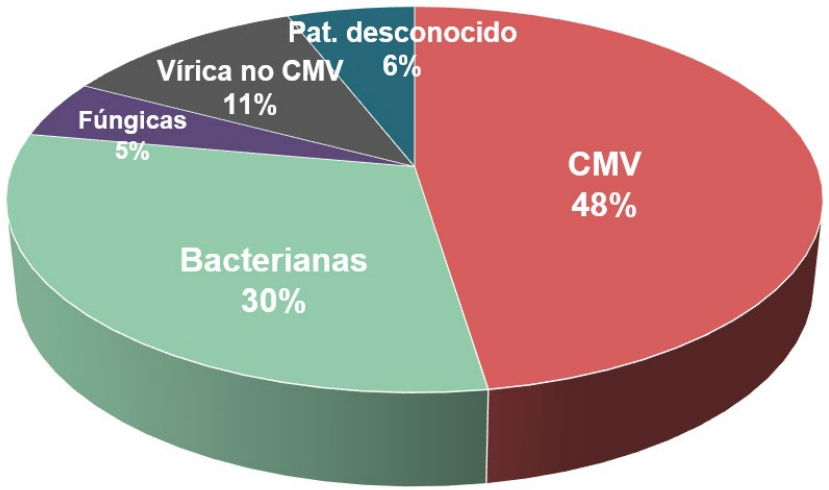
NFAT-RGE vs. $C_{1,5}$



Resultados

¿Qué entendemos por infección grave?

Infecciones graves
N = 185



- **Infecciones bacterianas, fúngicas o víricas NO CMV que causen:**

  Bronquitis

  Neumonías

  Infecciones de la herida quirúrgica

  Sepsis

  Cualquier infección no respiratoria potencialmente mortal

- **Infección CMV significativa**

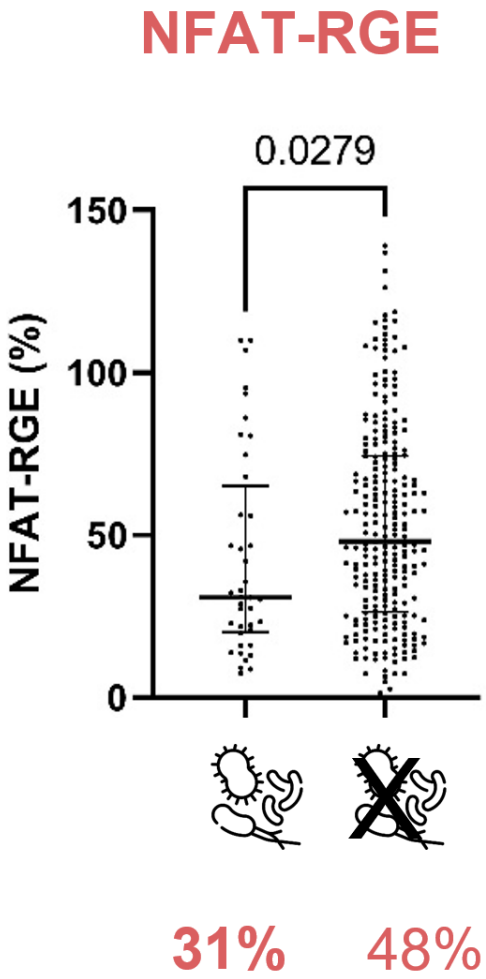
  >10.000 UI/mL en sangre

  >1.000 UI/mL en plasma

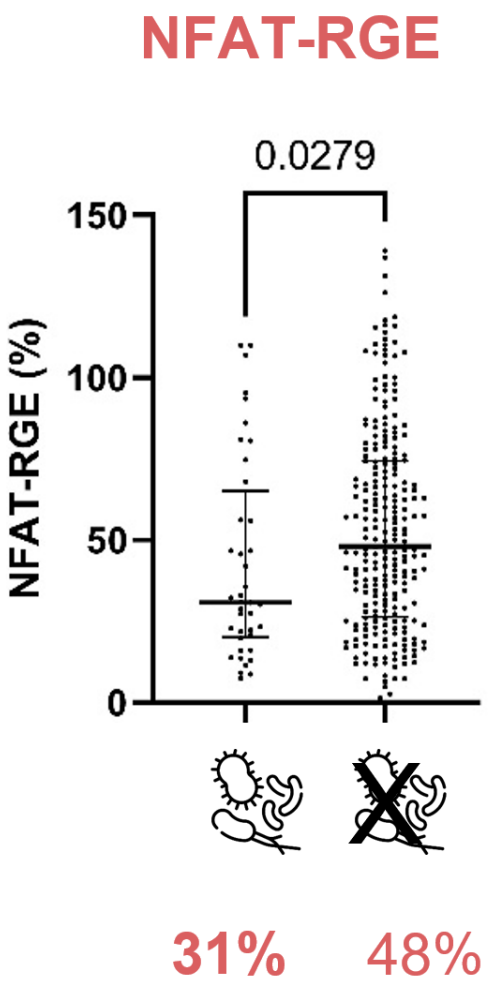
Excluyendo R-

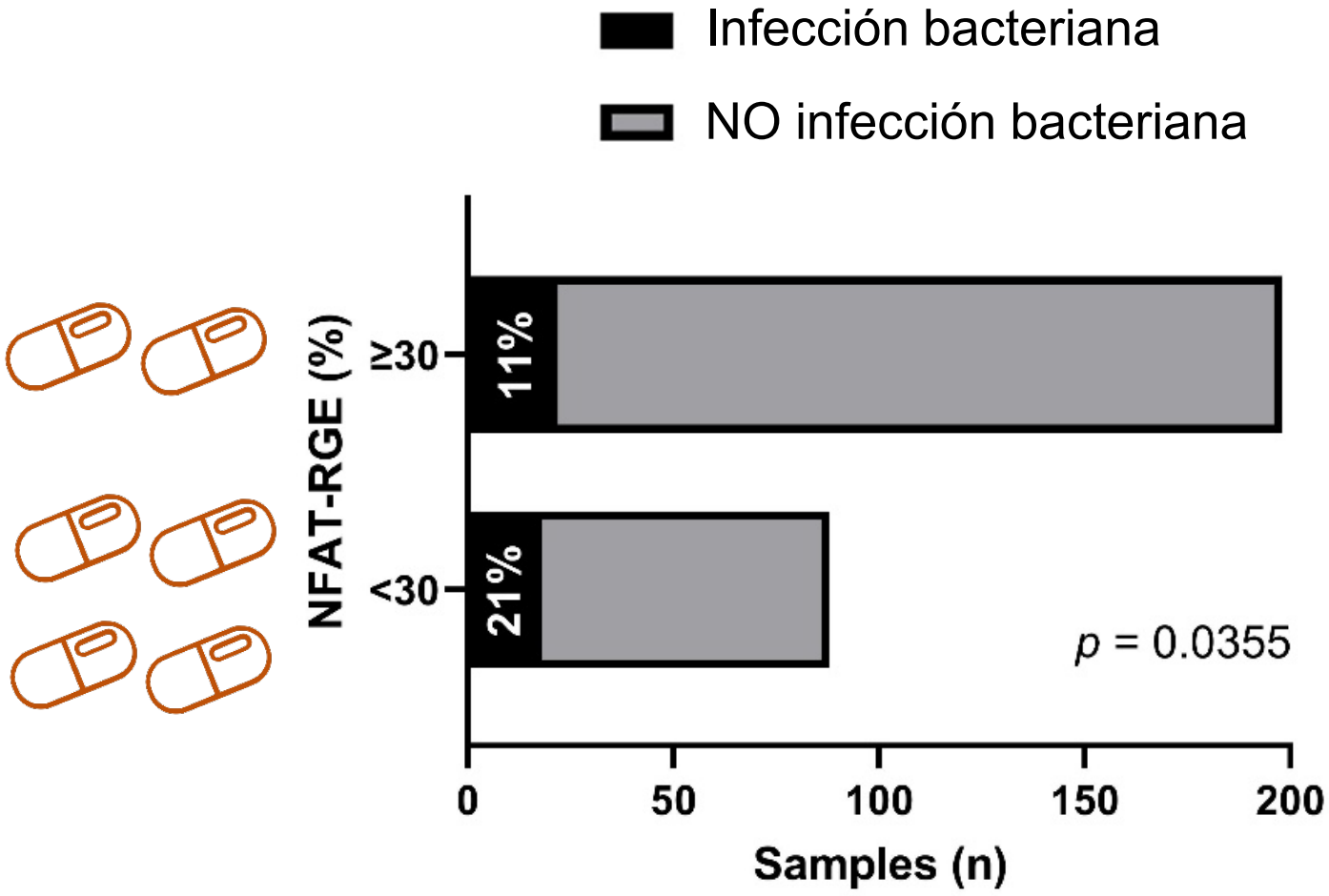
Excluyendo muestra 3M

Resultados



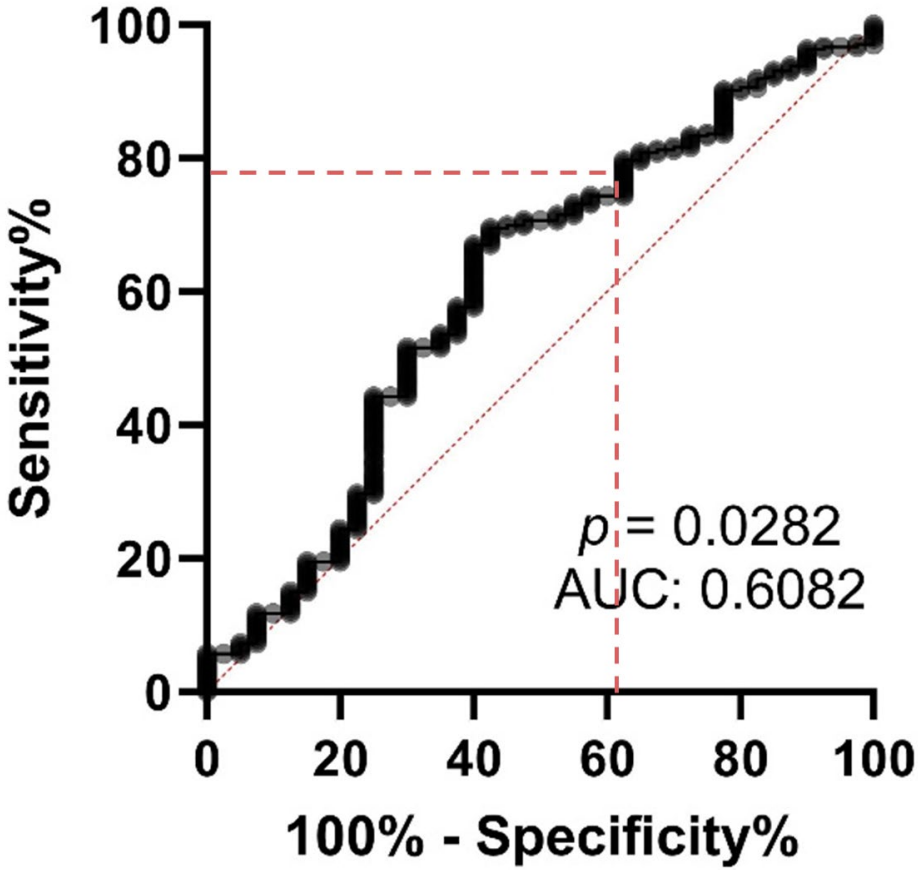
Resultados


NFAT-RGE
0.0279
150
100
50
0
NFAT-RGE (%)
31%
48%


Infección bacteriana
NO infección bacteriana
NFAT-RGE (%)
≥30
<30
11%
21%
p = 0.0355
0
50
100
150
200
Samples (n)

Resultados

NFAT-RGE puede predecir las infecciones bacterianas



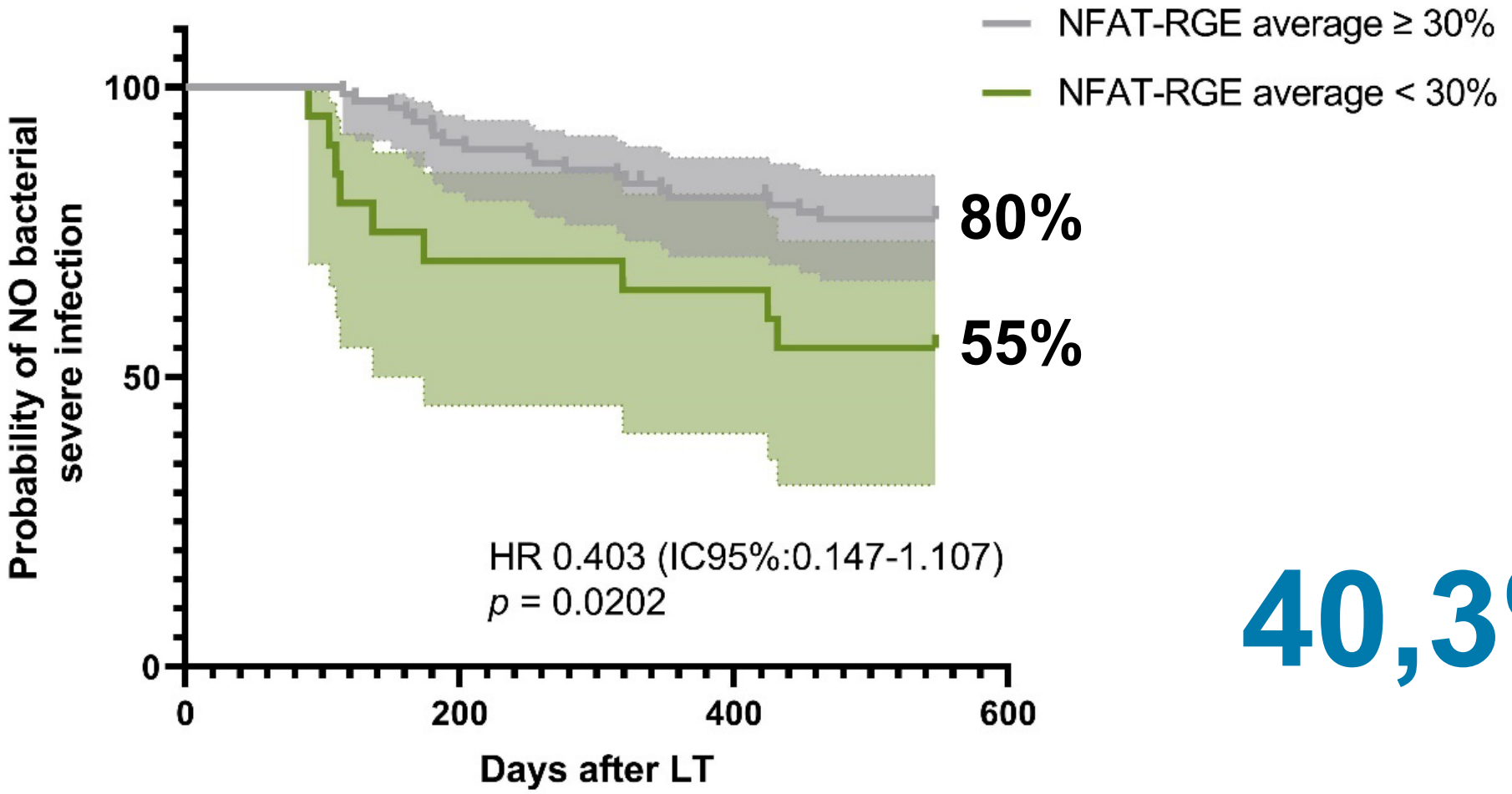
Punto de corte del 30%

Sensibilidad del 72%
Especificidad del 48%

VPN = 90%
VPP = 20%

Resultados

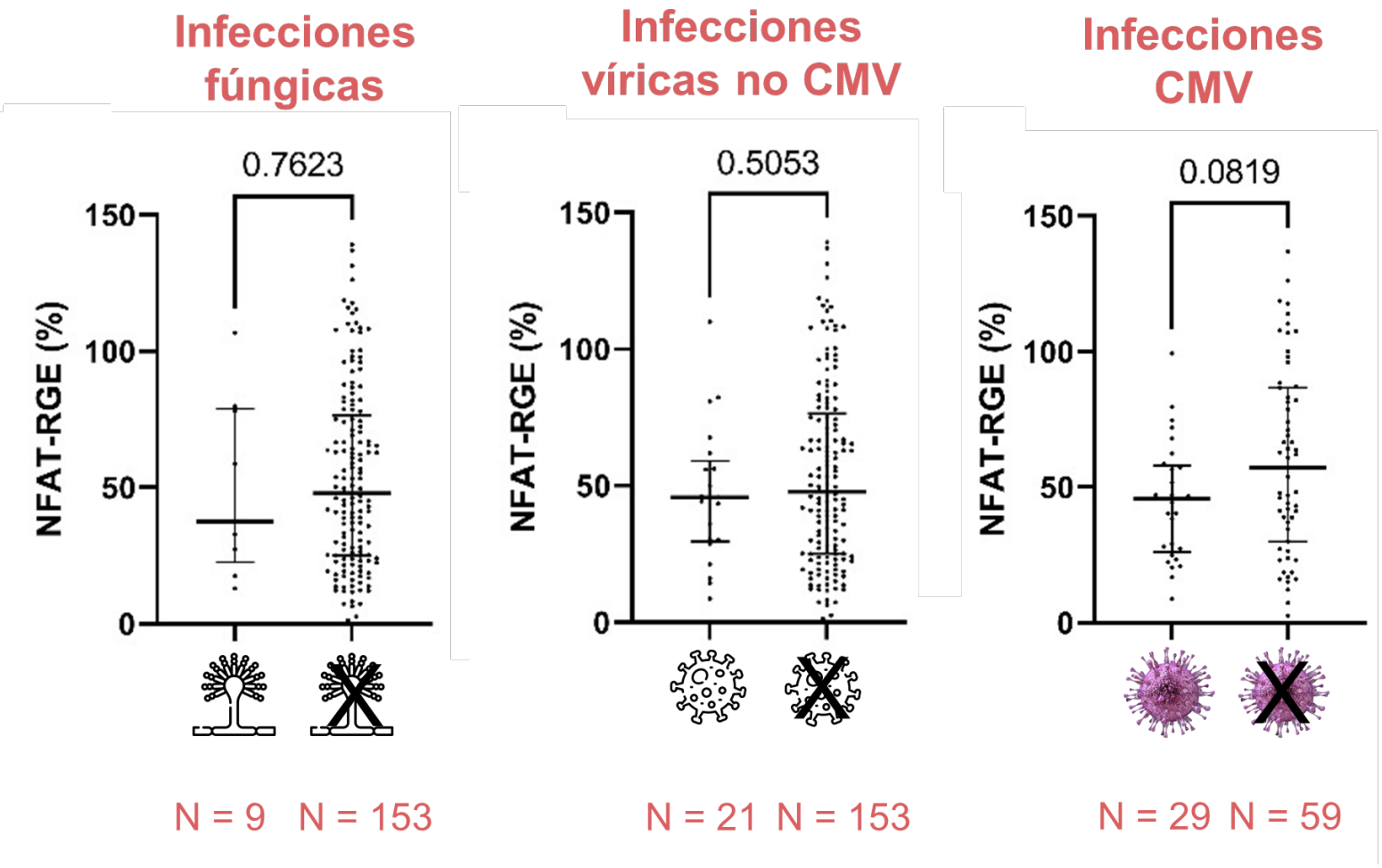
NFAT-RGE<30% → **40% más riesgo** de sufrir **infección bacteriana**



40,3%

Resultados

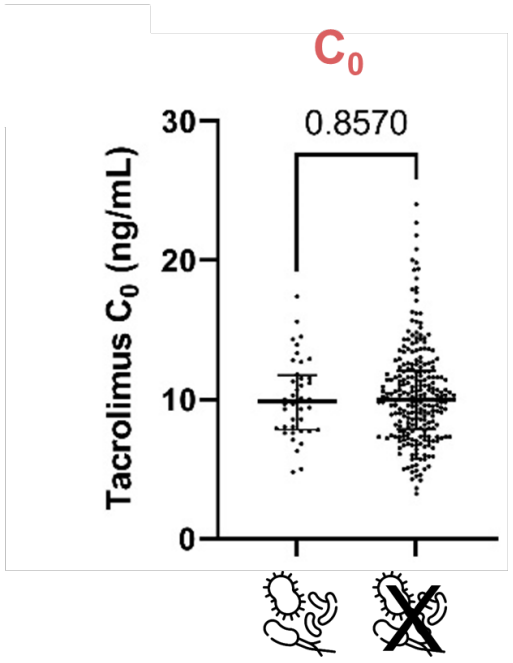
NFAT-RGE **NO** es más bajo en infecciones fúngicas o víricas



Resultados

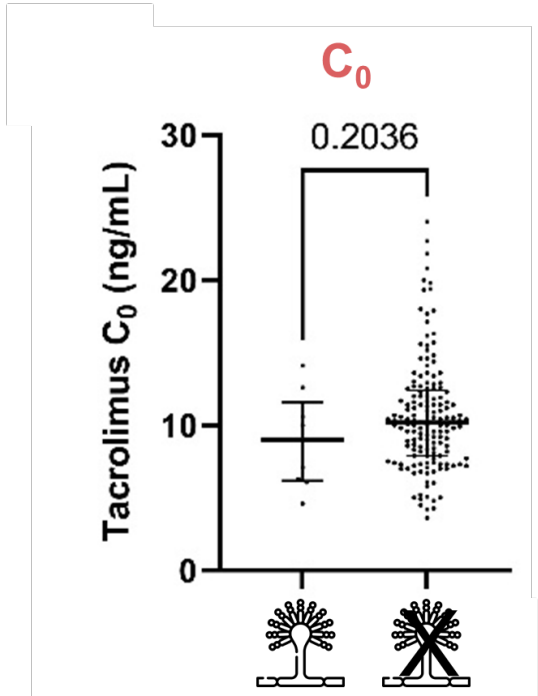
Los niveles C_0 **NO** son más altos en infecciones bacterianas, fúngicas o víricas

Infecciones bacterianas



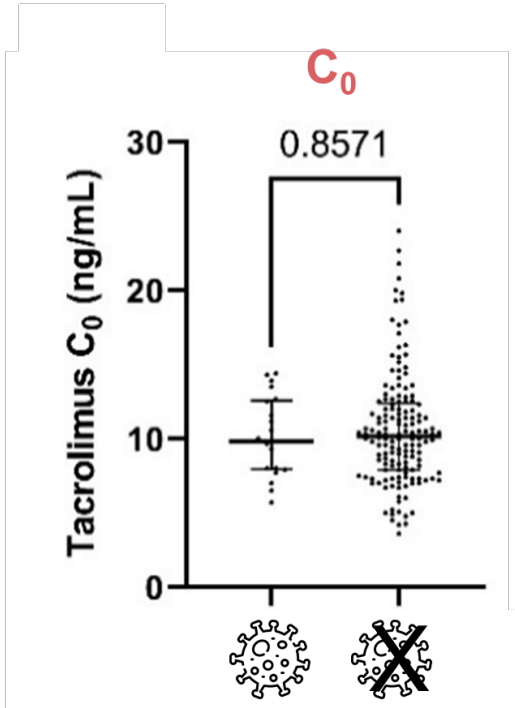
N = 40 N = 246

Infecciones fúngicas



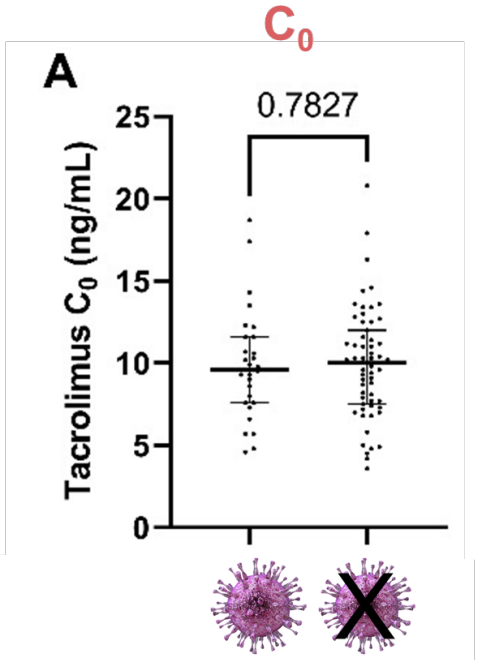
N = 9 N = 153

Infecciones víricas no CMV



N = 21 N = 153

Infecciones CMV



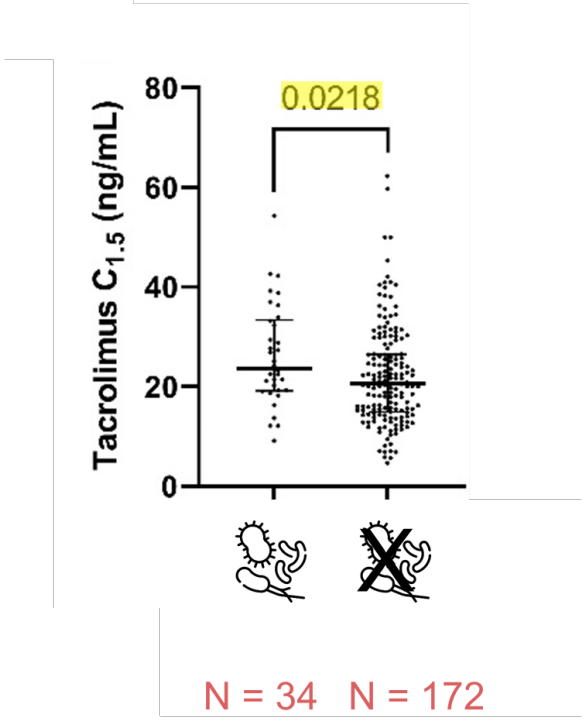
N = 41 N = 118

Resultados

Los niveles $C_{1,5}$ son más altos en infecciones bacterianas

Infecciones bacterianas

$C_{1,5}$

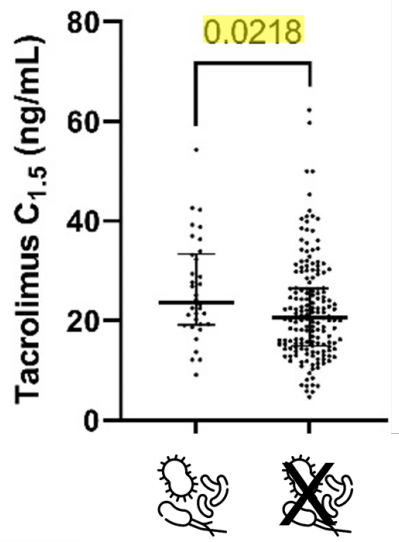


Resultados

Sin embargo, los niveles $C_{1,5}$ **NO** son más altos en el resto de infecciones

Infecciones bacterianas

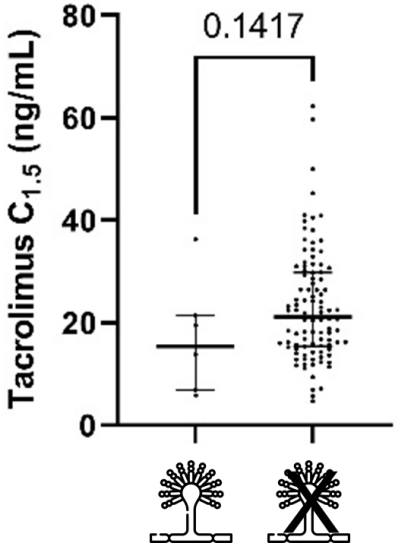
$C_{1,5}$



N = 34 N = 172

Infecciones fúngicas

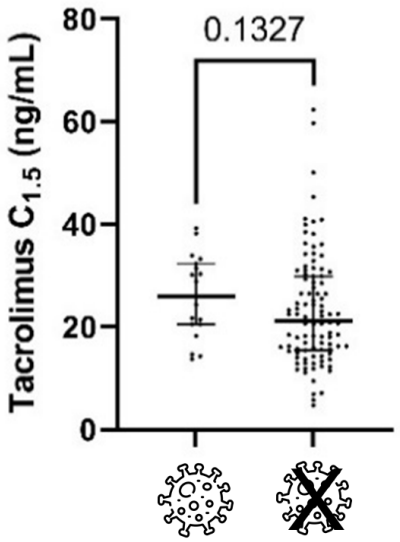
$C_{1,5}$



N = 7 N = 99

Infecciones víricas no CMV

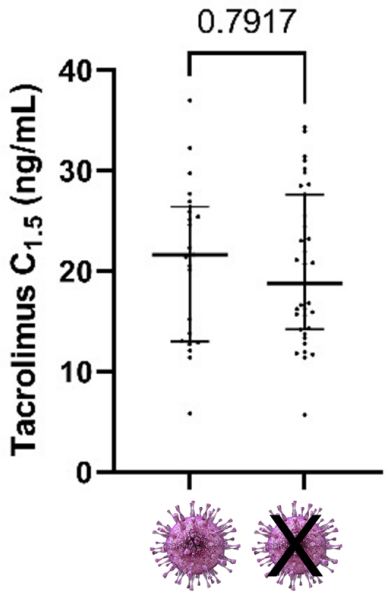
$C_{1,5}$



N = 21 N = 153

Infecciones CMV

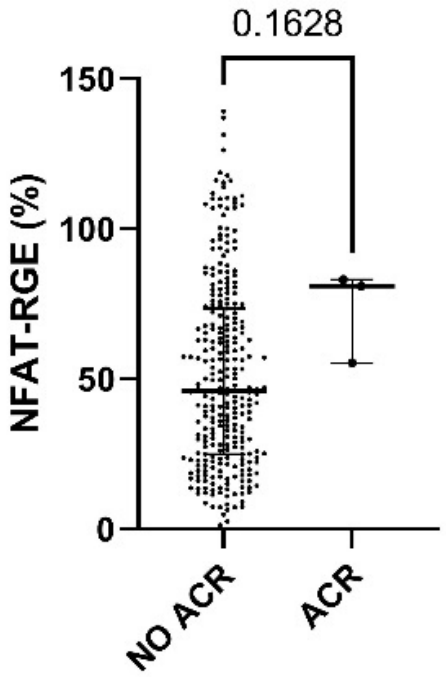
$C_{1,5}$



N = 22 N = 34

Resultados

NFAT-RGE NO es más alto en casos de RCA



3 eventos

Conclusiones

- ✓ NFAT-RGE correlaciona con $C_{1,5}$ pero **NO** con C_0

- ✓ NFAT-RGE <30%

  Dosis tacrolimus ↑

  Niveles $C_{1,5}$ ↑

  Niveles C_0 =

- ✓ Pacientes con NFAT-RGE <30% tenían 40% más de riesgo de infección bacteriana

  niveles $C_{1,5}$

¡Gracias!

Servei de Bioquímica Clínica – Laboratoris Vall d'Hebron

Yolanda Villena

Dr. Jaume Vima

Laboratorio de medicina interna
Instituto de Investigación Puerta de Hierro Segovia de Arana

Dra. Raquel Castejón

Dra. Silvia Rosado

Programa de trasplante pulmonar
Hospital Universitario Puerta de Hierro

Dra. Marta Erro

Dra. Piedad Ussetti

Dra. Myriam Aguilar

18º CONGRESO
SCT SOCIETAT CATALANA DE TRASPLANTAMENT
BARCELONA
UNIVERSITAT POMPEU FABRA
26-28 MARZO 2025

La expresión génica de los genes regulados por el factor nuclear de las células T activadas identifica a los pacientes trasplantados de pulmón con mayor riesgo de infección bacteriana grave

Meritxell Boada Pérez

Vall d'Hebron Institut de Recerca

SOCIETAT CATALANA DE TRASPLANTAMENT
FUNDACIÓ CATALANA DE TRASPLANTAMENT