



www.prometeo2018.setrasplante.org

Estudio SIMPLICITY

Modelo inmunológico de predicción del riesgo de infección post-trasplante: derivación y validación en una cohorte multicéntrica

Daniel Serón, Ángel Alonso, José María Aguado (coordinadores)

Mario Fernández Ruiz

Unidad de Enfermedades Infecciosas

Hospital Universitario "12 de Octubre"

Instituto de Investigación Hospital "12 de Octubre", Madrid

 **Hospital Universitario
12 de Octubre**


Instituto de Investigación
Hospital 12 de Octubre

- Las **complicaciones infecciosas** constituyen un causa notable de morbilidad y mortalidad en receptores de trasplante renal

- Las **complicaciones infecciosas** constituyen un causa notable de morbilidad y mortalidad en receptores de trasplante renal



Ajuste individualizado del
tratamiento inmunosupresor
Defecto de inmunosupresión

- Las **complicaciones infecciosas** constituyen un causa notable de morbilidad y mortalidad en receptores de trasplante renal
- Ventajas potenciales derivadas de la aplicación de estrategias de **monitorización inmunológica**
- Ausencia de **biomarcadores** clínicamente validados y con amplia disponibilidad en la práctica habitual
- Monitorización terapéutica de **niveles séricos** de fármacos inmunosupresores (inhibidores de calcineurina y de mTOR)
- Exploración de la capacidad de discriminación pronóstica de parámetros inmunológicos **sin especificidad antigénica** por un patógeno determinado

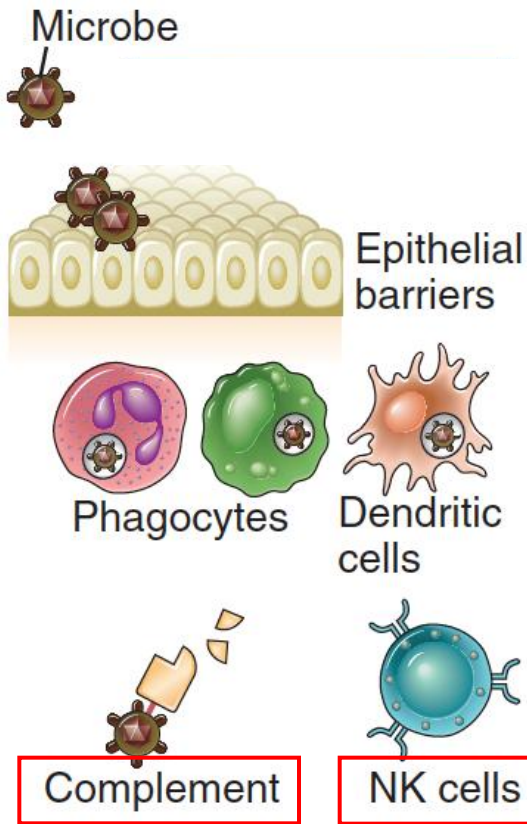
Estrategias de monitorización inmunológica de naturaleza no patógeno-específica

<i>Características</i>	Inmunoglobulinas séricas	Componentes del sistema de complemento	Poblaciones linfocitarias en sangre periférica	Forma soluble de CD30 (sCD30)	Viremia por VEB o anellovirus
<i>Muestra requerida</i>	Suero	Suero	Sangre completa	Suero	Sangre completa, suero o plasma
<i>Técnica</i>	Nefelometría	Nefelometría, ELISA o genotipado del gen <i>MBL2</i>	Citometría de flujo	ELISA	PCR cuantitativa
<i>Análisis funcional</i>	No	No	No	Sí	Sí
<i>Ventajas</i>	Bajo coste. Técnica sencilla y ampliamente disponible. Posibilidad de reposición con IgIV	Bajo coste. Técnica sencilla (cuantificación de C3 y C4)	Métodos sencillos semi-automatizados. Excelente VPN para descartar infección. Amplia experiencia análoga en la infección por VIH	Técnica sencilla (kits comerciales). Bajo volumen de muestra requerida (25 µL)	Valoración funcional global de la inmunidad celular. Técnica sencilla y ampliamente disponible (PCR para VEB)
<i>Limitaciones</i>	No informa acerca del estado funcional de la inmunidad humoral. Evidencia aún limitada de la utilidad de IgIV	No informa acerca del estado funcional del sistema del complemento. Interpretación compleja (genotipos de <i>MBL2</i>). Experiencia clínica limitada	No informa acerca del estado funcional de la inmunidad celular. Ausencia de puntos de corte establecidos. Modesto VPP	Ausencia de puntos de corte establecidos. Experiencia clínica limitada con resultados discordantes entre estudios	Ausencia de estandarización técnica. Ausencia de puntos de corte establecidos. Posible interferencia del tratamiento antiviral (VEB). Experiencia clínica limitada

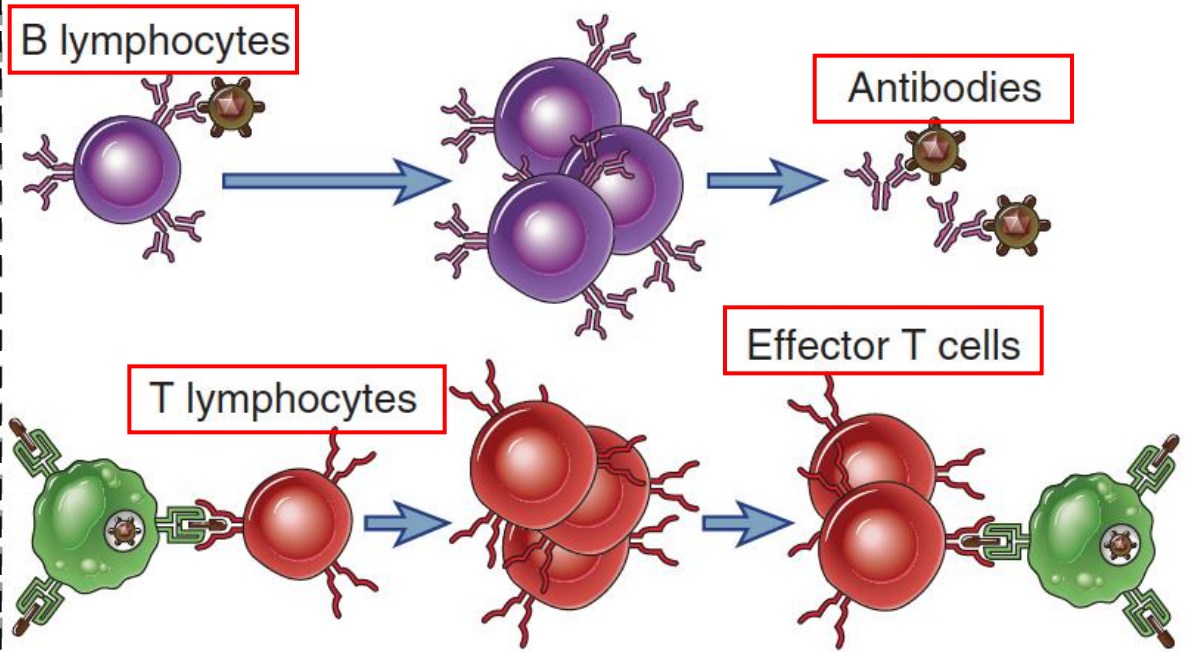
ELISA: *enzyme-linked immunosorbent assay*; IgIV: inmunoglobulinas intravenosas; MBL: lectina fijadora de manosa; PCR: reacción en cadena de polimerasa; VEB: virus de Epstein-Barr; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.

Fernández-Ruiz M *et al.* Clin Transl Immunology 2014;3(2):e12.

Inmunidad innata



Inmunidad adaptativa



Modificado de Abbas (ed). *Cellular and Molecular Immunology* (7ª edición)

- Niveles séricos de **inmunoglobulinas** (IgG, IgA e IgM) y presencia de **hipogammaglobulinemia** post-trasplante^{1,2}
- Niveles séricos de **factores de complemento** (C3 y C4) y presencia de **hipocomplementemia** post-trasplante³
- Recuento de **poblaciones linfocitarias en sangre periférica** (linfocitos T CD3, CD4 y CD8, linfocitos B y linfocitos *natural killer*) y presencia de **linfocitopenia** post-trasplante^{4,5}

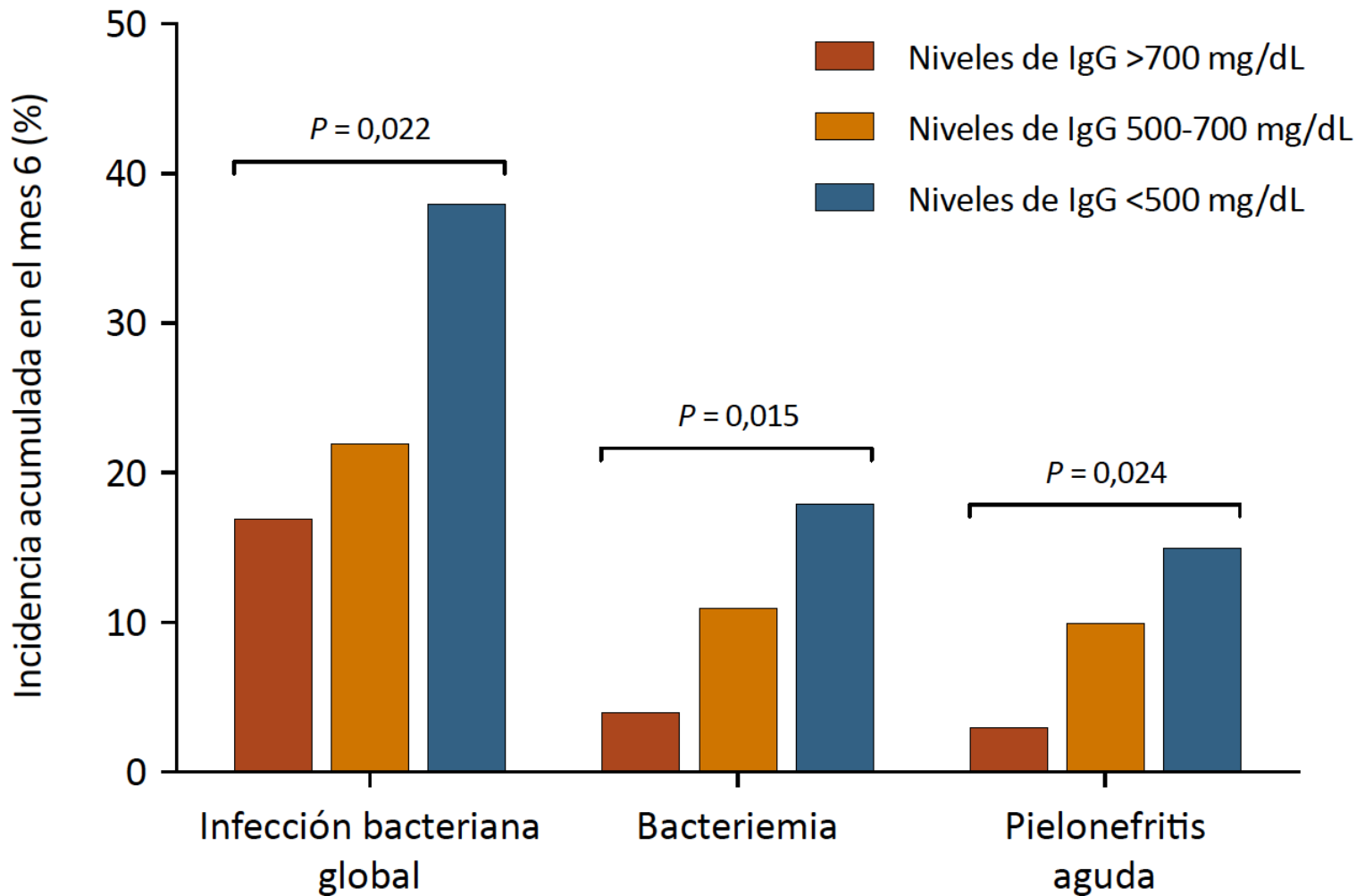
1. Fernández-Ruiz M *et al.* Am J Transplant 2012;12:2763-73.

2. Origüen J *et al.* Infection 2015;43:413-22.

3. Fernández-Ruiz M *et al.* Am J Transplant 2013;13:685-94.

4. Fernández-Ruiz M *et al.* Transpl Int 2014;27:674-85.

5. Fernández-Ruiz M *et al.* Transplantation 2014;98:e36-7.

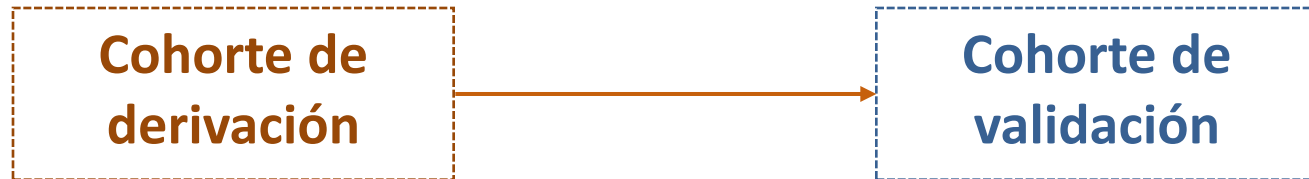


Fernández-Ruiz M *et al.* Transplant Infect Dis 2017;19(1)

Objetivo del estudio

Caracterizar el **riesgo individual** de infección post-trasplante renal mediante un **modelo predictivo** basado en parámetros inmunológicos no patógeno-específicos

- recuento de **subpoblaciones linfocitarias** en sangre periférica
- niveles séricos de **inmunoglobulinas**
- niveles séricos de **factores de complemento**



Cohorte de derivación



447 pacientes

- **Ámbito:** Hospital Universitario “12 de Octubre” (Madrid)
- **Diseño:** análisis retrospectivo de una cohorte observacional longitudinal con datos recogidos prospectivamente
- **Criterios de inclusión:** receptores adultos (≥ 18 años) con posibilidad de seguimiento apropiado que otorgaran su consentimiento
- **Criterios de exclusión:** infección VIH, doble trasplante, no función primaria del injerto o fallecimiento en la primera semana
- **Seguimiento:** Febrero de 2015 o último contacto conocido

Seguimiento mínimo: 12 meses post-trasplante excepto en caso de muerte y/o pérdida definitiva del injerto antes de completar dicho periodo

- Estrategia de monitorización inmunológica

Subpoblaciones linfocitarias (citometría de flujo)
Inmunoglobulinas séricas (IgG, IgA e IgM) (nefelometría)
Complemento (C3 y C4) (nefelometría)

Subpoblaciones linfocitarias (citometría de flujo)
Inmunoglobulinas séricas (IgG, IgA e IgM) (nefelometría)
Complemento (C3 y C4) (nefelometría)



Mes: 0 1 6 12

Período: **Precoz** **Intermedio** **Tardío**

Seguimiento prospectivo post-trasplante

Fishman JA. N Engl J Med 2007;357:2601-14

- **Variables recogidas:** basales, peri-trasplante y eventos post-trasplante
- **Variables primarias de evaluación:** infección global y bacteriana
 - Necesidad de ingreso hospitalario u observación durante >24 horas
 - Tratamiento antibiótico, antiviral, antifúngico o antiparasitario
 - Episodios de infección típicamente oportunista aunque no precisaran ingreso hospitalario (e.g., zóster no complicado o herpes orolabial)
 - **Eventos excluidos:** bacteriuria asintomática, ITU baja no complicada e infección asintomática por CMV, VEB o poliomavirus JC

- **Variables recogidas:** basales, peri-trasplante y eventos post-trasplante
- **Variables primarias de evaluación:** infección global y bacteriana
- **Definiciones empleadas:**
 - Bacteriemia¹
 - Infección asociada a *Clostridium difficile*²
 - Pielonefritis³
 - Enfermedad por CMV⁴
 - Infección fúngica invasiva⁵
 - Tuberculosis⁶
 - Rechazo agudo del injerto⁷

1. Mermel LA *et al.* Clin Infect Dis 2009;49:1-45.
2. Bauer MP *et al.* Clin Microbiol Infect 2009; 15:1067-79.
3. Fiorante S *et al.* Nephrol Dial Transplant 2011;26:1065-73.
4. Humar A *et al.* Am J Transplant 2006;6:262-74.
5. De Pauw B *et al.* Clin Infect Dis 2008;46:1813-21.
6. Torre-Cisneros J *et al.* Clin Infect Dis 2009;48:1657-65.
7. Loupy A *et al.* Am J Transplant 2017; 17: 28-41.

- **Análisis estadístico**
- **Construcción del modelo de predicción**
 - **análisis multivariantes** (riesgos proporcionales de Cox) con proceso de selección de variables por pasos hacia atrás (*backward*)
 - **variable dependiente:** desarrollo de infección (sí/no)
 - **inflación del modelo:** ≥ 10 eventos por cada variable explicativa
 - **dicotomización** de los parámetros inmunológicos: estadístico J de Youden (J = sensibilidad + especificidad - 100)
 - **multicolinealidad:** factor de inflación de la varianza (valores > 3)
 - **asignación** de un valor numérico (puntuación) a cada variable mantenida en el modelo mediante redondeo del *odds ratio* (OR) correspondiente
 - **bondad de ajuste:** test de Hosmer-Lemeshow ($P > 0,05$)

- **Análisis estadístico**
- **Construcción del modelo de predicción**
- **Rendimiento del modelo**
 - **capacidad de discriminación:** estadístico C o área bajo la curva de características operativas del receptor (*receiving operator characteristics*)
 - **exactitud diagnóstica:** sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, y precisión
 - **comparación de curvas Kaplan-Meier** de incidencia acumulada: prueba de los rangos logarítmicos
 - **valor incremental:** *hazard ratio* (HR), tanto crudo (no ajustado) como ajustado por covariables clínicamente relevantes, correspondiente a cada incremento unitario en un cuartil o en un tercil del modelo
 - **análisis de sensibilidad** restringidos a subgrupos específicos

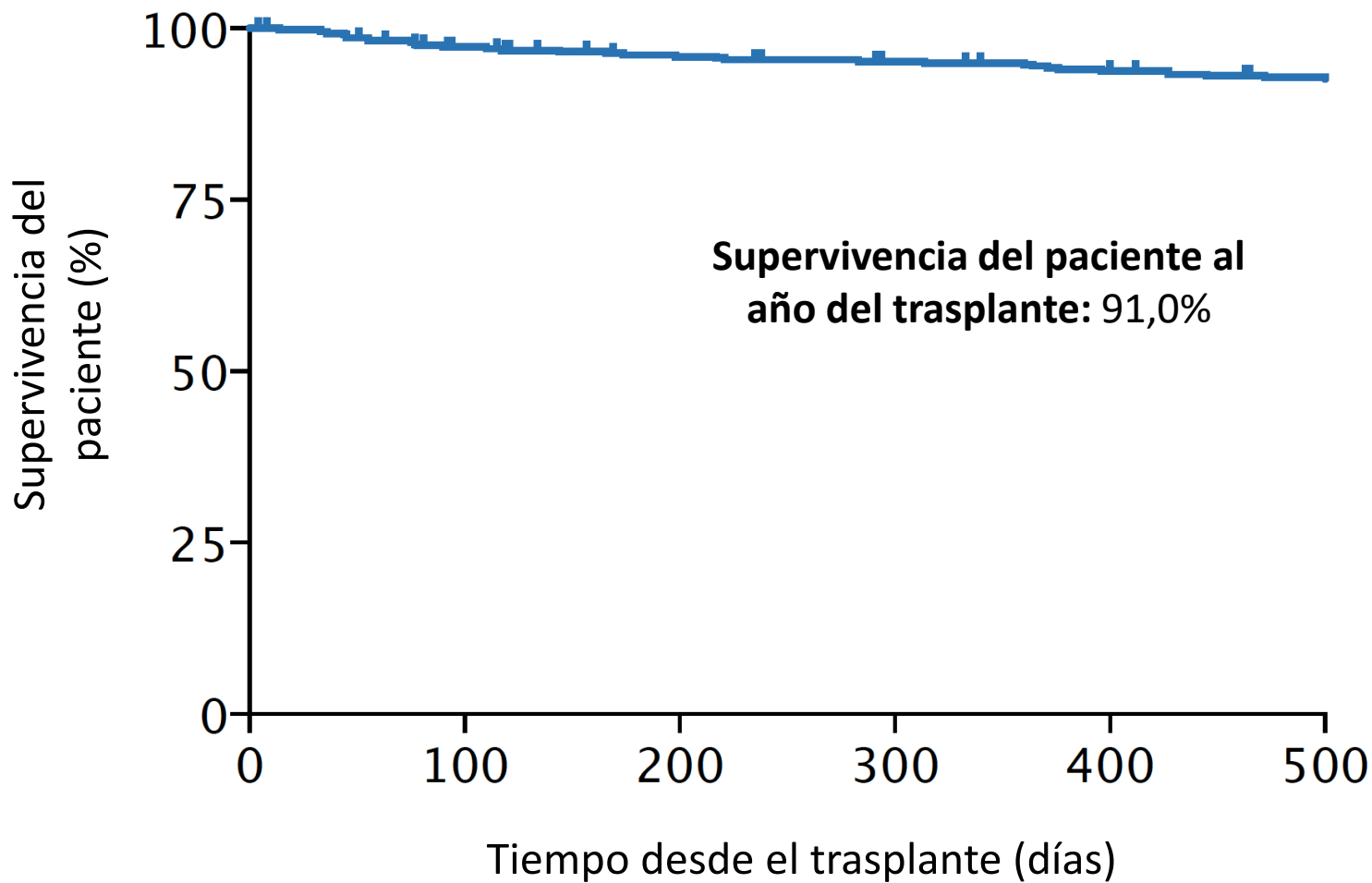
Características clínicas

Variable	
Edad del receptor, años [media \pm DE]	54,9 \pm 14,9
Género del receptor (masculino) [n (%)]	278 (62,2)
Etiología de la enfermedad renal de base [n (%)]	
Glomerulonefritis	97 (21,7)
Nefropatía diabética	81 (18,1)
Enfermedad renal poliquística	57 (12,8)
Nefroangioesclerosis hipertensiva	56 (12,5)
Nefropatía intersticial crónica	40 (8,9)
Nefropatía congénita	17 (3,4)
Nefropatía por reflujo	16 (3,6)
Hipoplasia renal	7 (1,6)
Hiperfiltración	7 (1,6)
Pielonefritis crónica	5 (1,1)
No filiada	38 (8,5)
Otra	26 (5,8)
Diálisis pre-trasplante [n (%)]	421 (94,4)
Hemodiálisis periódica	365 (81,7)
Diálisis peritoneal continua ambulatoria	56 (12,5)
Tiempo en diálisis, días [mediana (RIQ)]	648 (317,8 - 1324)

Variable	
Trasplante previo [n (%)]	92 (20,6)
Edad del donante, años [media ± DE]	53,3 ± 16,6
Tipo de donación [n (%)]	
Donación tras muerte encefálica	288 (64,4)
Donación tras muerte circulatoria (asistolia)	145 (32,4)
Donante vivo	14 (3,1)
Tiempo de isquemia fría, horas [media ± DE]	16,8 ± 6,5
Discordancia serológica frente a CMV [n (%)]	
D+ / R+	293 (65,5)
D- / R+	60 (13,4)
D+ / R-	30 (6,7)
D- / R-	6 (1,3)
D desconocido / R+	58 (13,0)
Tratamiento de inducción [n (%)]	
Globulina antitimocítica policlonal	217 (48,5)
Basiliximab	154 (34,5)
Profilaxis frente a CMV [n (%)]	219 (49,0)
Duración prevista 3 meses	188 (42,1)
Duración prevista 6 meses	31 (6,9)

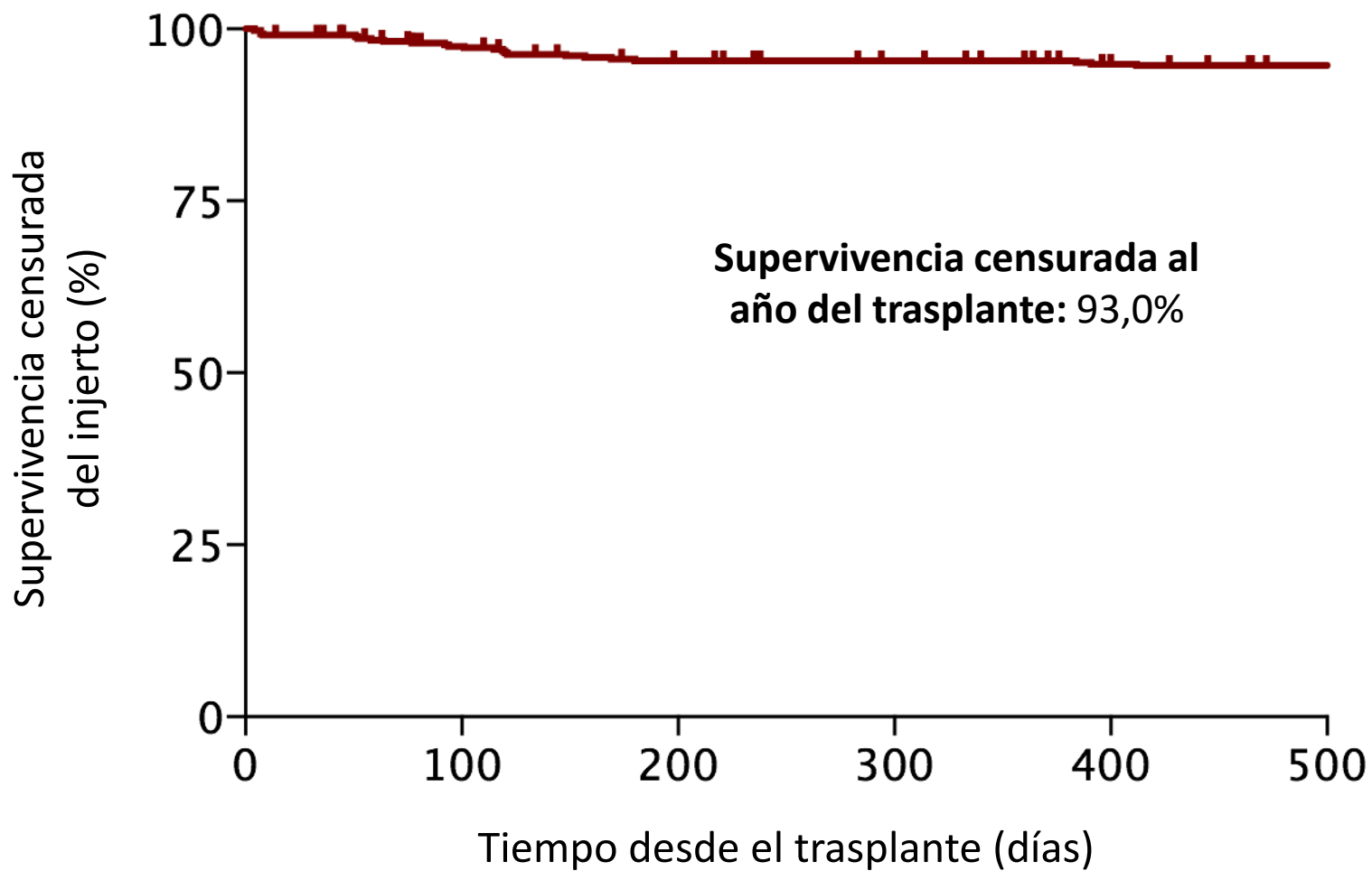
Supervivencia del paciente

Cohorte de derivación



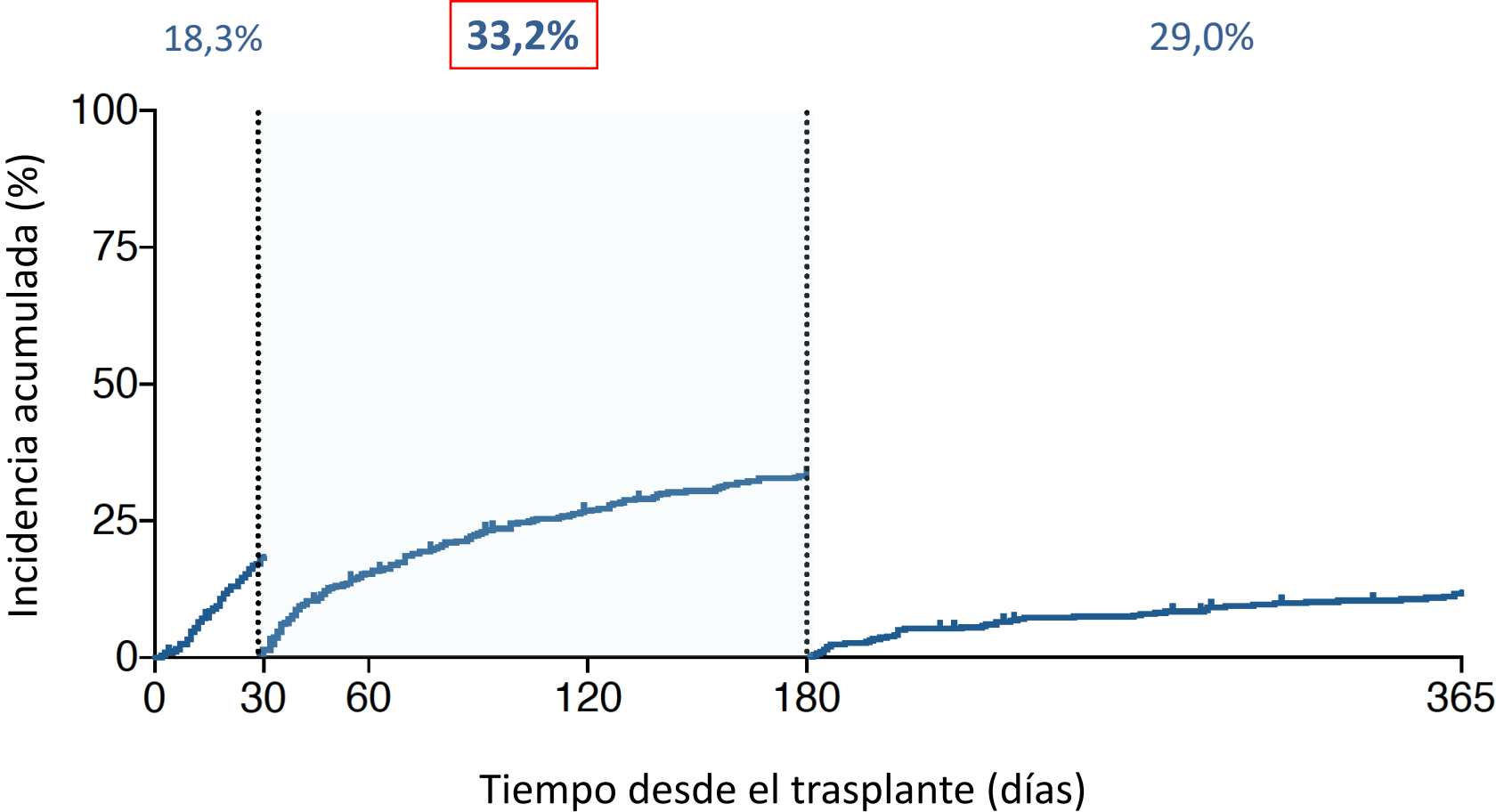
Supervivencia del injerto censurada por muerte

Cohorte de derivación



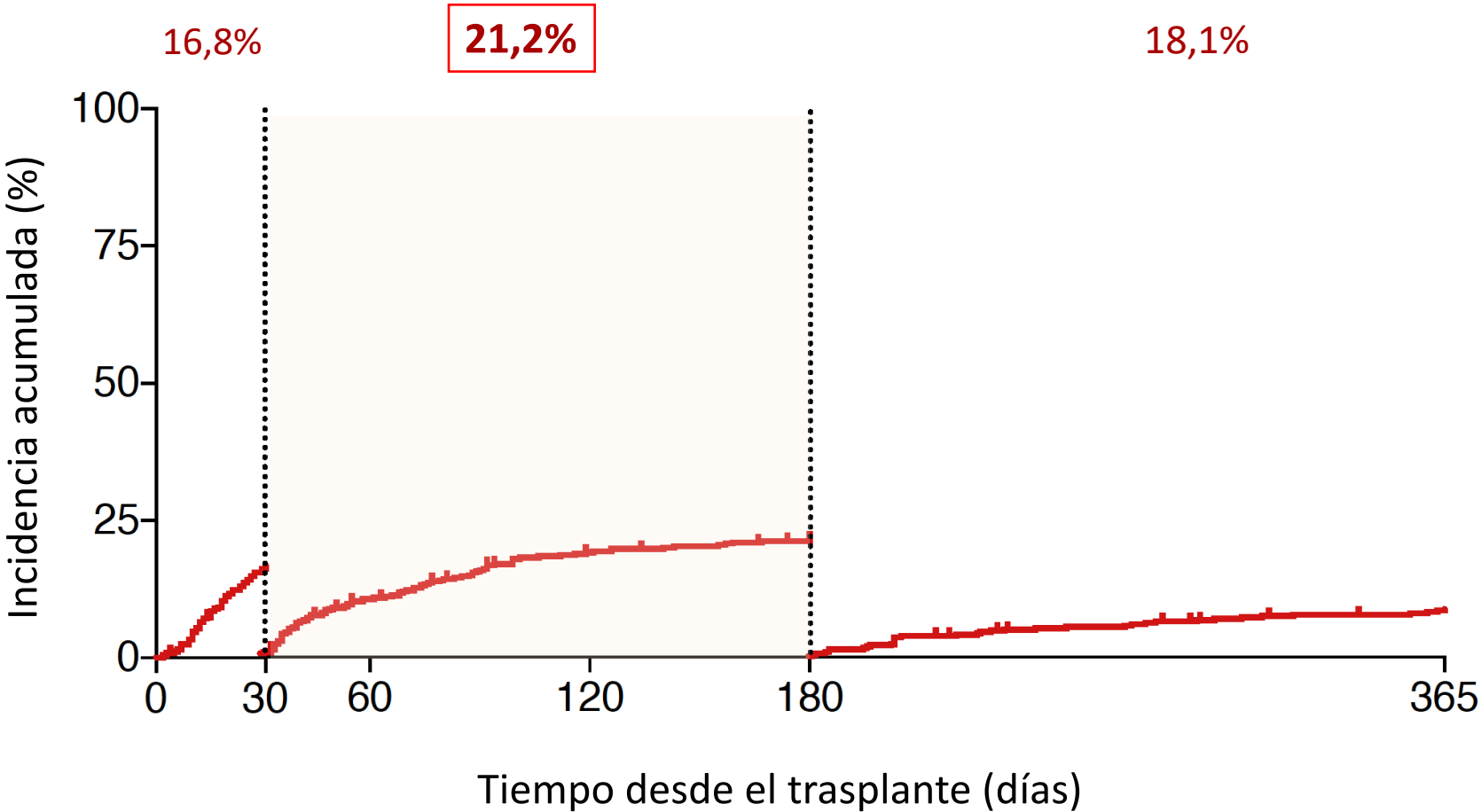
Incidencia de infección global según periodo post-trasplante

Cohorte de derivación



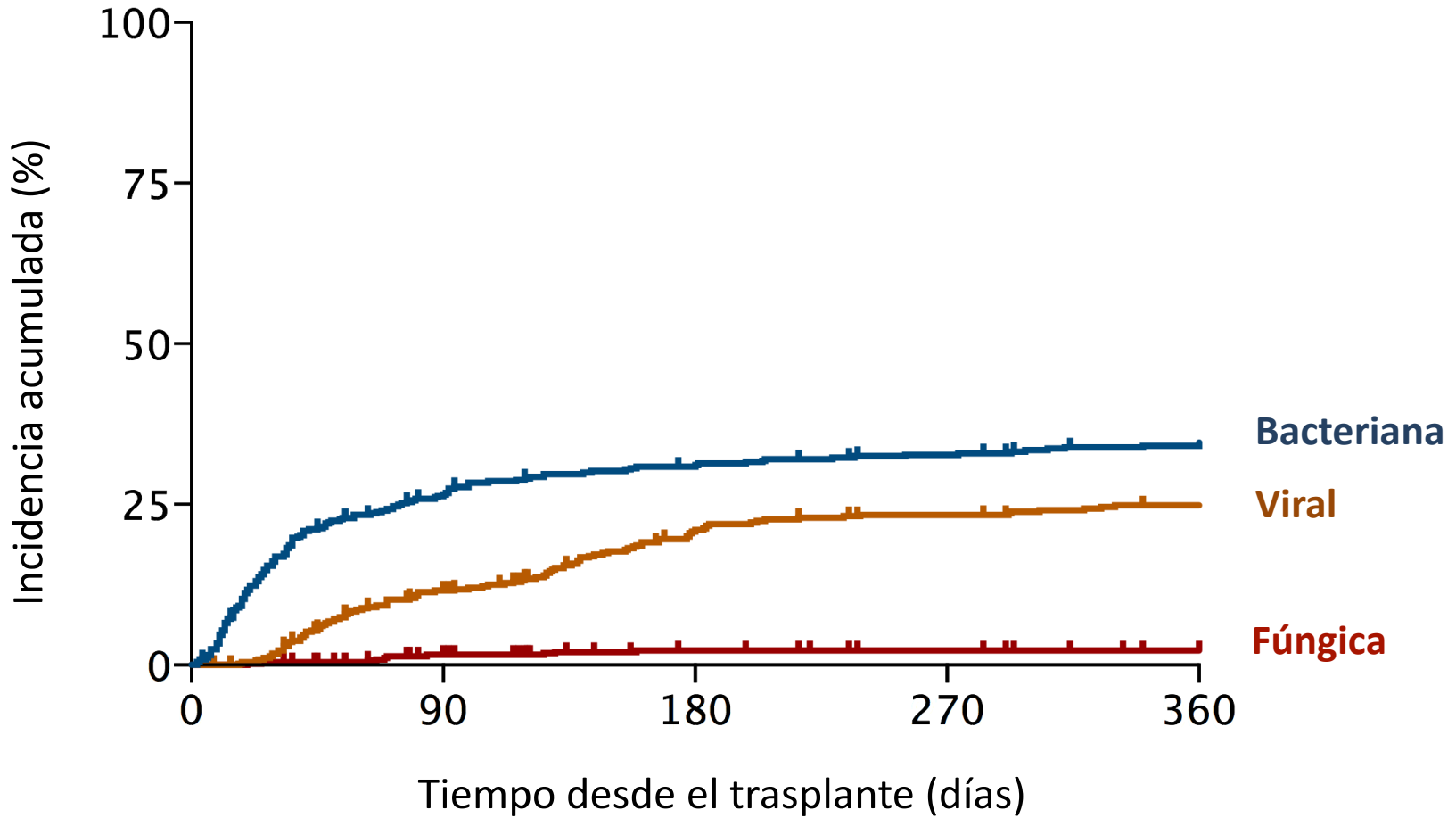
Incidencia de infección bacteriana según periodo post-trasplante

Cohorte de derivación



Incidencia de tipos específicos de infección

Cohorte de derivación



Score SIMPLICITY *(Seeking for Immune Status based on Peripheral Blood Lymphocytes, Immunoglobulins and Complement Activity)*

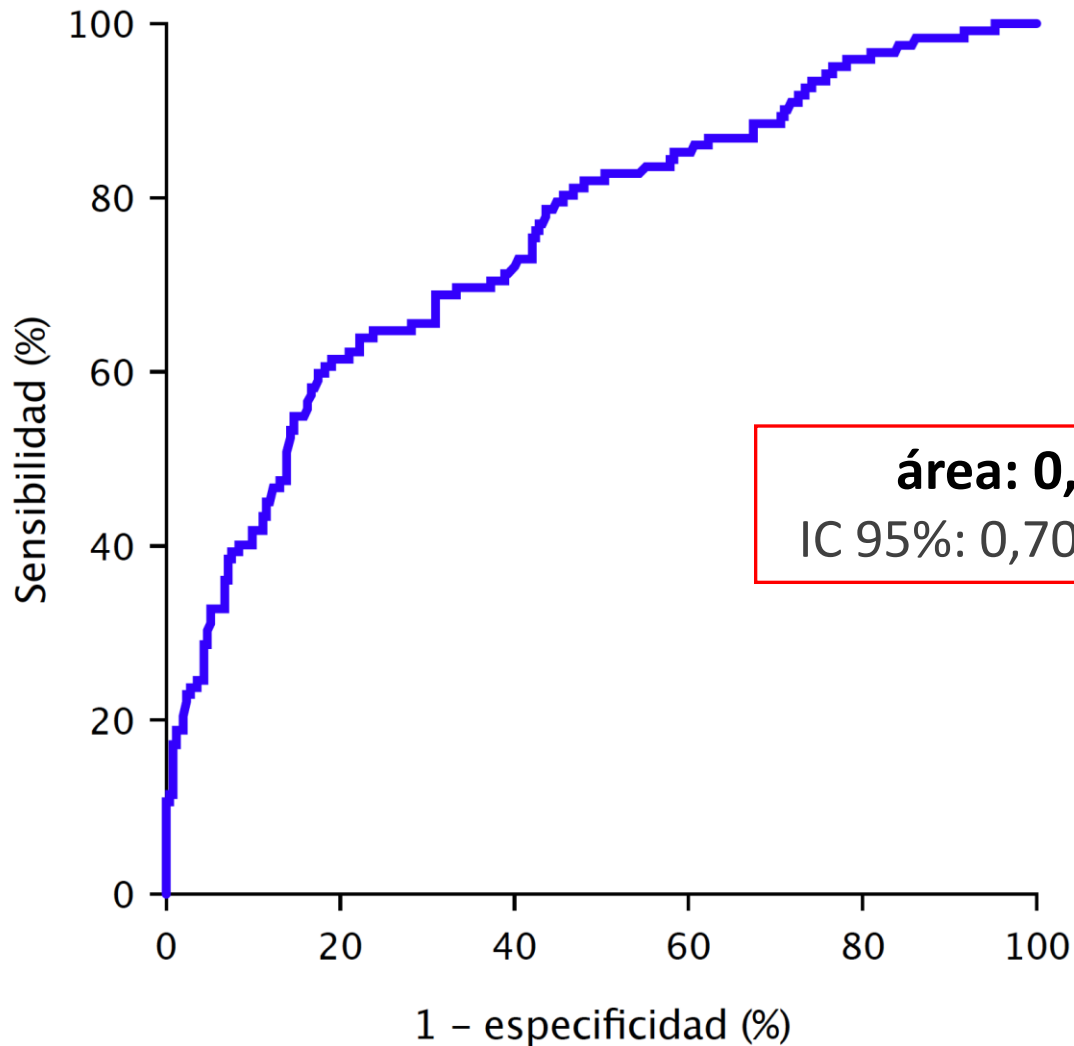
Variables predictivas	OR ajustado	IC 95%	P	Coefficiente β	Puntuación en el modelo
Edad del receptor ≥ 63 años	3,44	2,07 - 5,70	<0,0001	1,236	3
FGe en el mes 1 [por 10 mL/min]	0,78	0,68 - 0,91	0,001	-0,240	-0,9
Linfocitos T CD4 ⁺ <30 céls/mcL	2,44	1,21 - 4,91	0,012	0,892	2
Niveles séricos de IgG <500 mg/dL	1,90	0,93 - 3,86	0,076	0,642	2
Niveles séricos de C3 <76 mg/dL	4,23	1,99 - 8,98	<0,0001	1,441	4

Categorizados según estadístico J de Youden

P de Hosmer-Lemeshow = 0,259

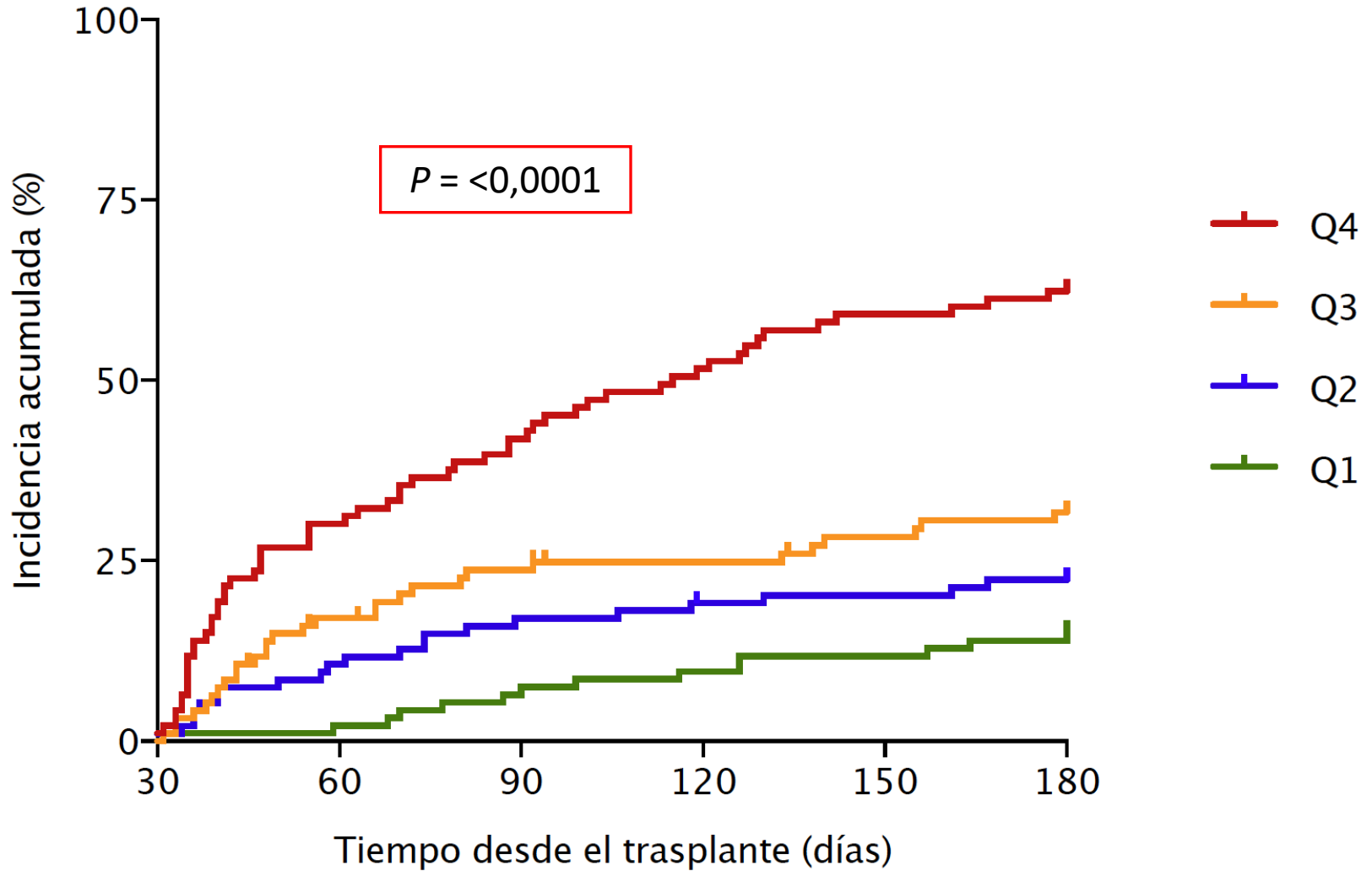
Área bajo la curva ROC para la predicción de infección global hasta el mes 6 post-trasplante

Cohorte de derivación



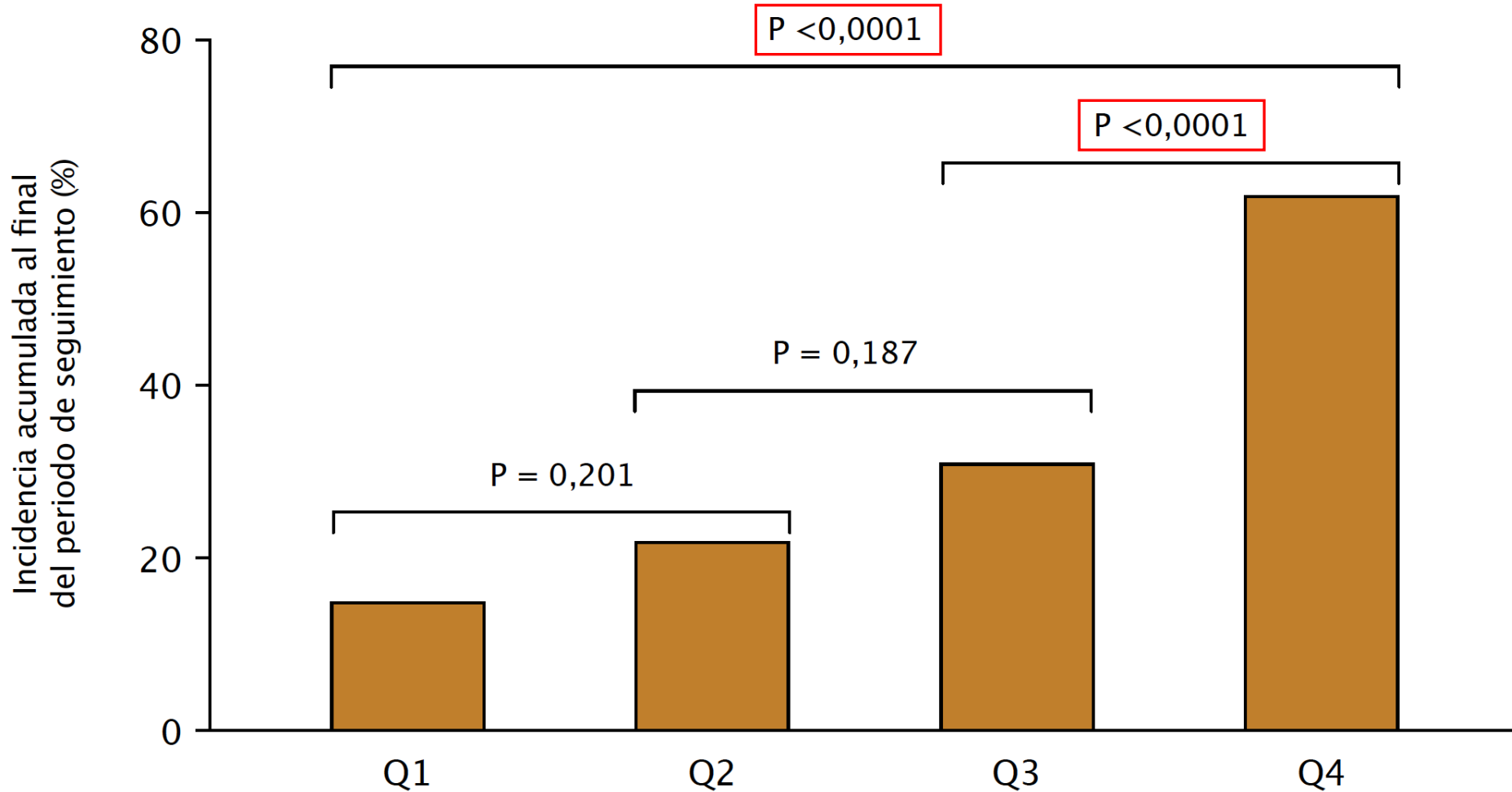
Incidencia de **infección global** hasta el mes 6 post-trasplante estratificada según cuartiles del **score**

Cohorte de derivación



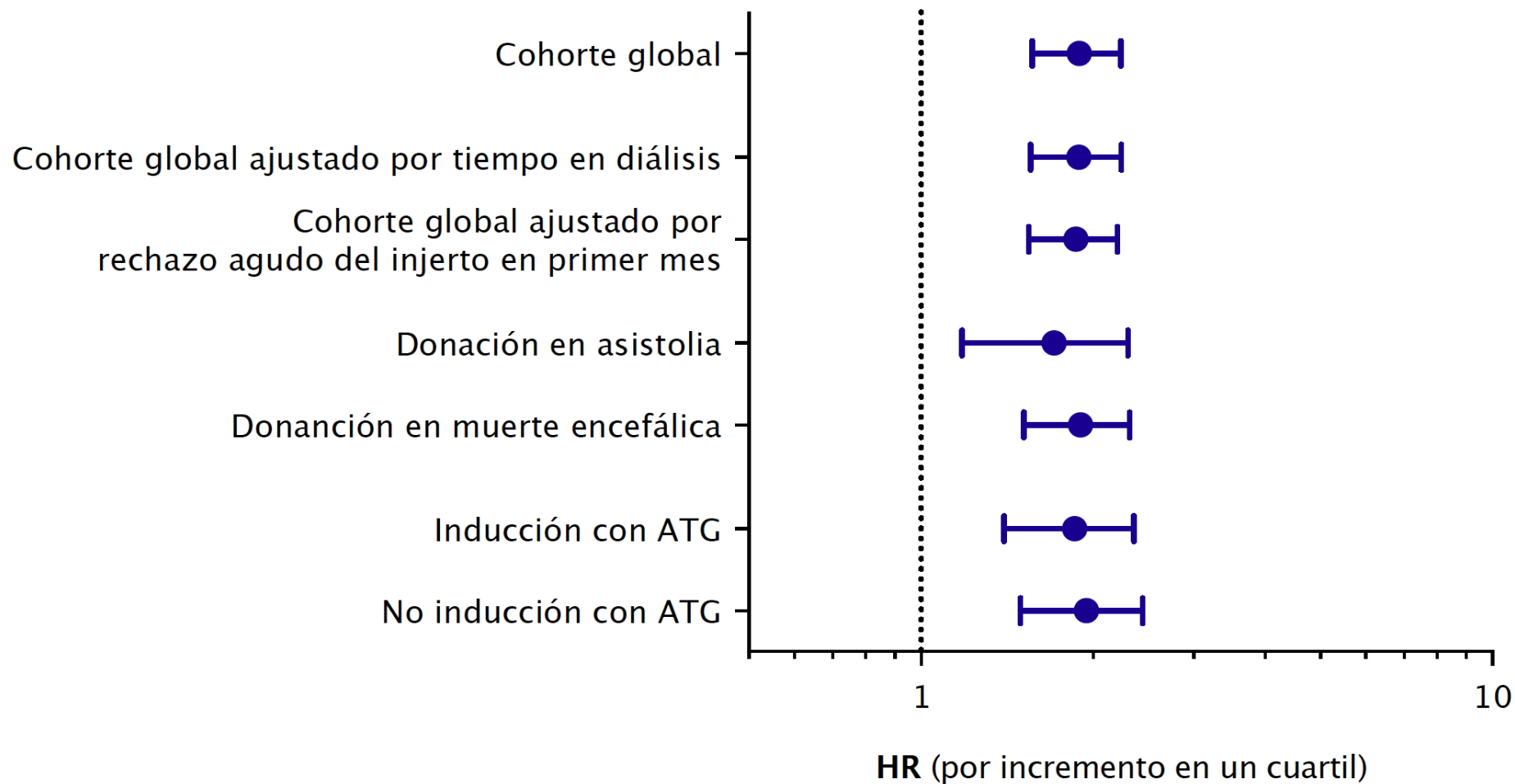
Incidencia acumulada de **infección global** estratificada según cuartiles del **score**

Cohorte de derivación



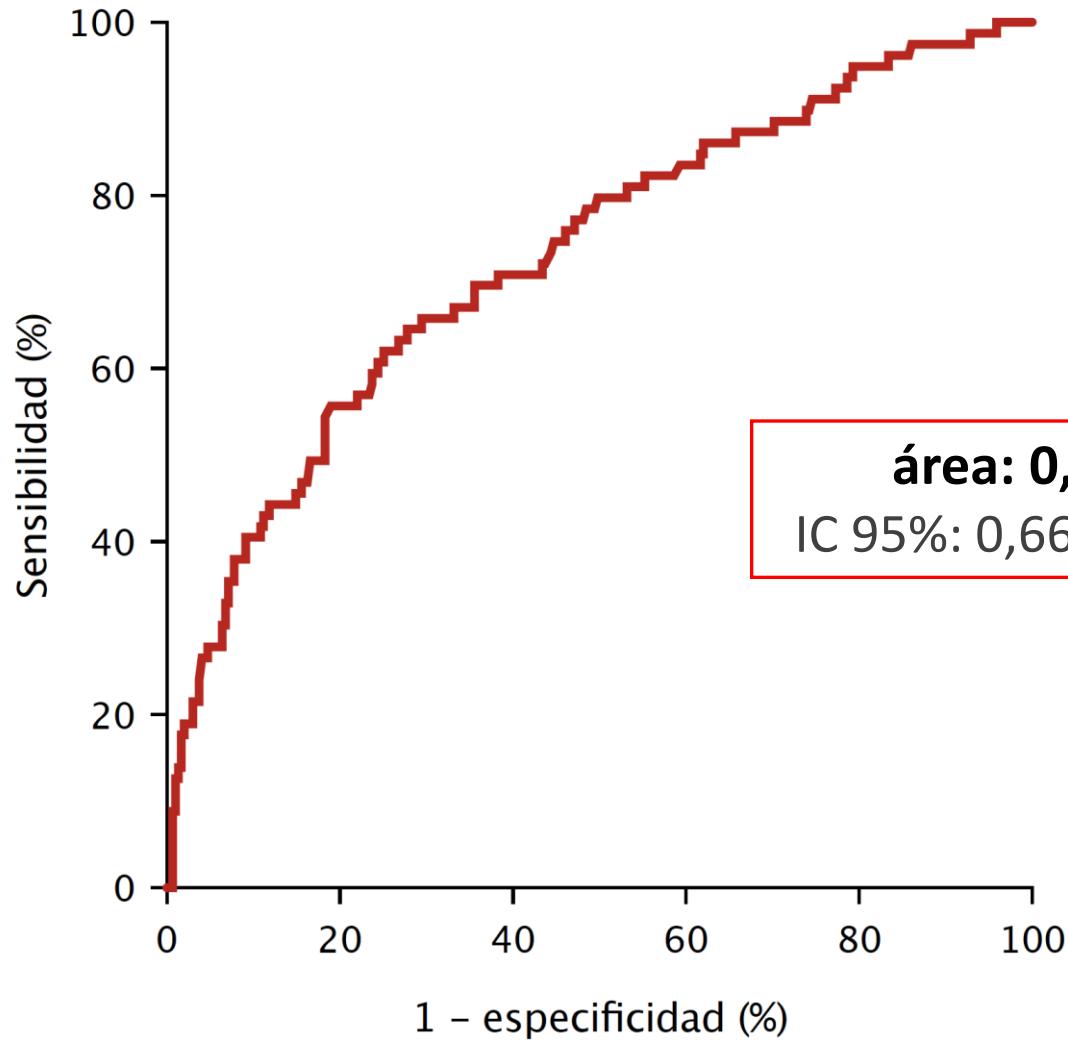
Análisis ajustado y de sensibilidad (subgrupos) para **infección global**

Cohorte de derivación



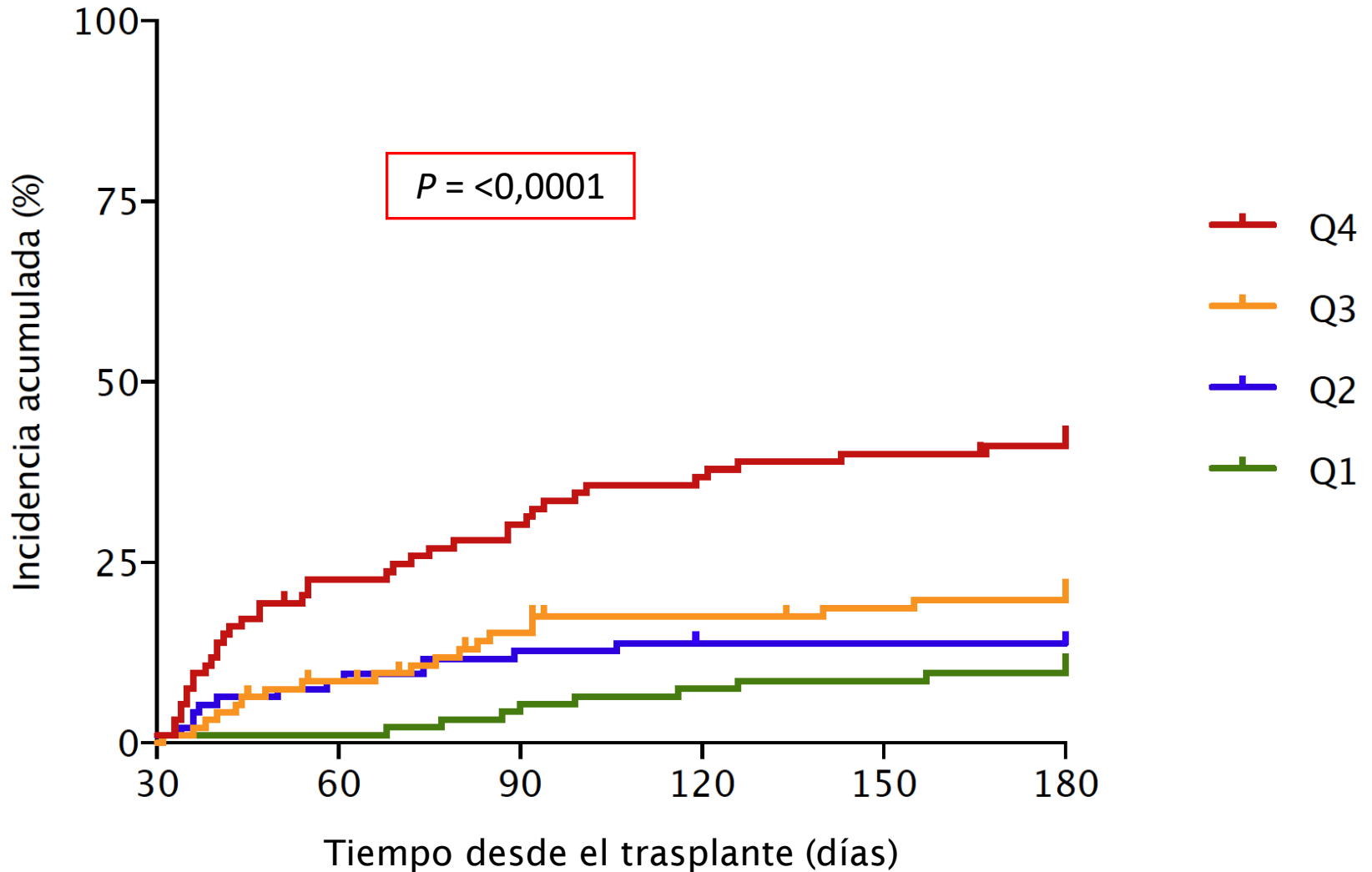
Área bajo la curva ROC para la predicción de infección bacteriana hasta el mes 6 post-trasplante

Cohorte de derivación



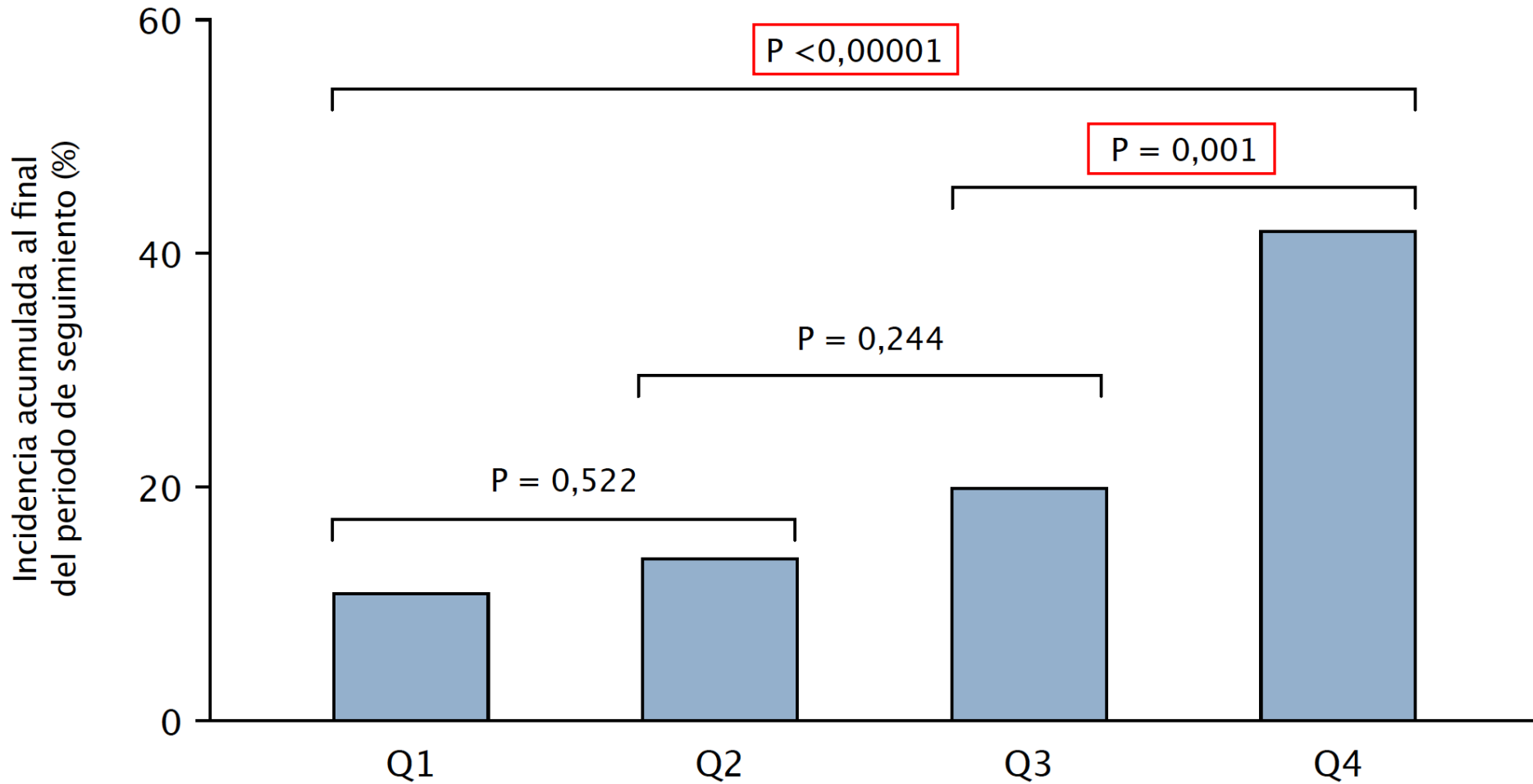
Incidencia de **infección bacteriana** hasta el mes 6 post-trasplante estratificada según cuartiles del **score**

Cohorte de derivación



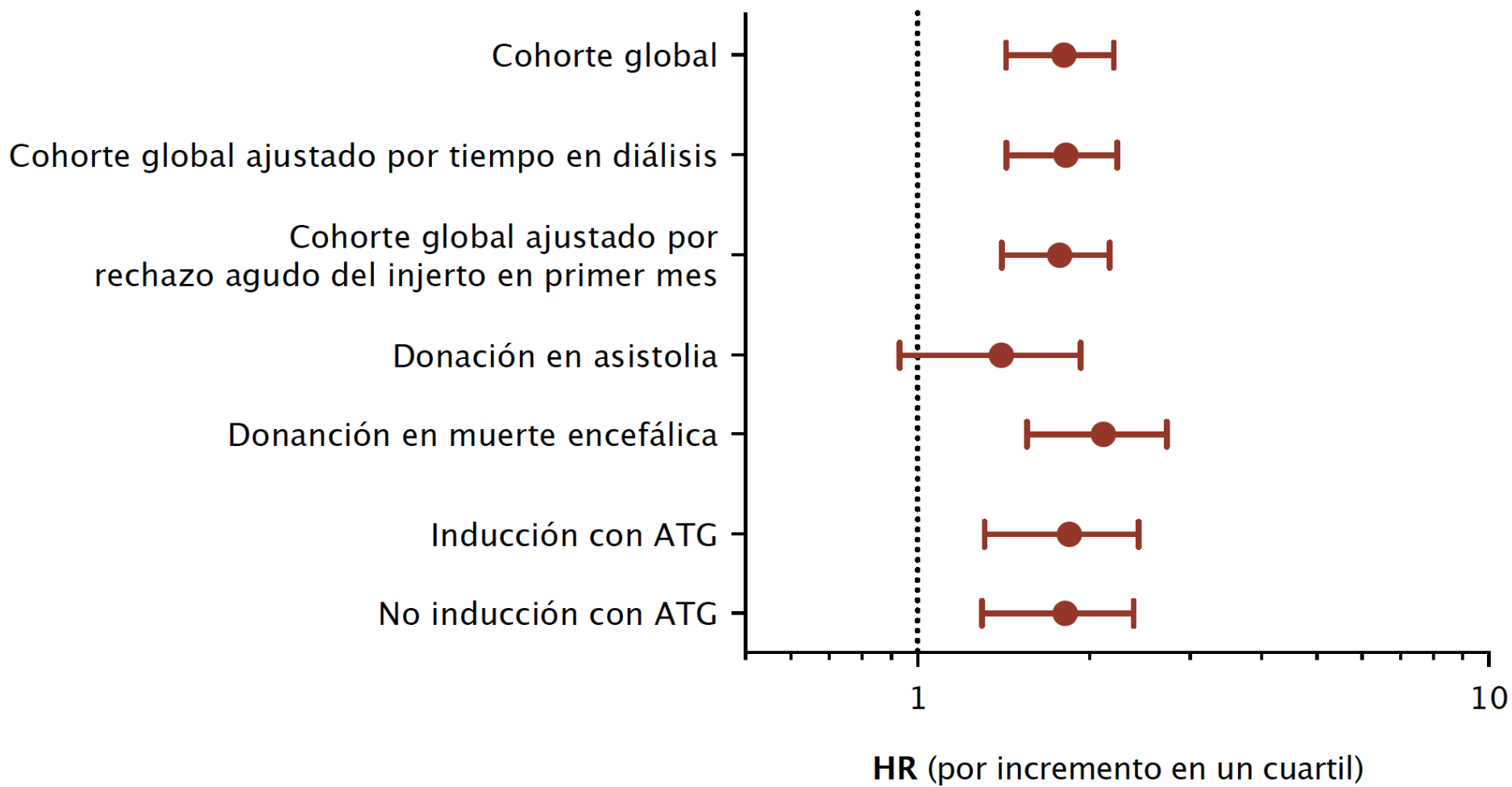
Incidencia acumulada de **infección bacteriana** estratificada según cuartiles del **score**

Cohorte de derivación



Análisis ajustado y de sensibilidad (subgrupos) para **infección bacteriana**

Cohorte de derivación



Cohorte de validación

16 centros de trasplante

Periodo de inclusión: Julio de 2014 a Noviembre de 2015



Características clínicas

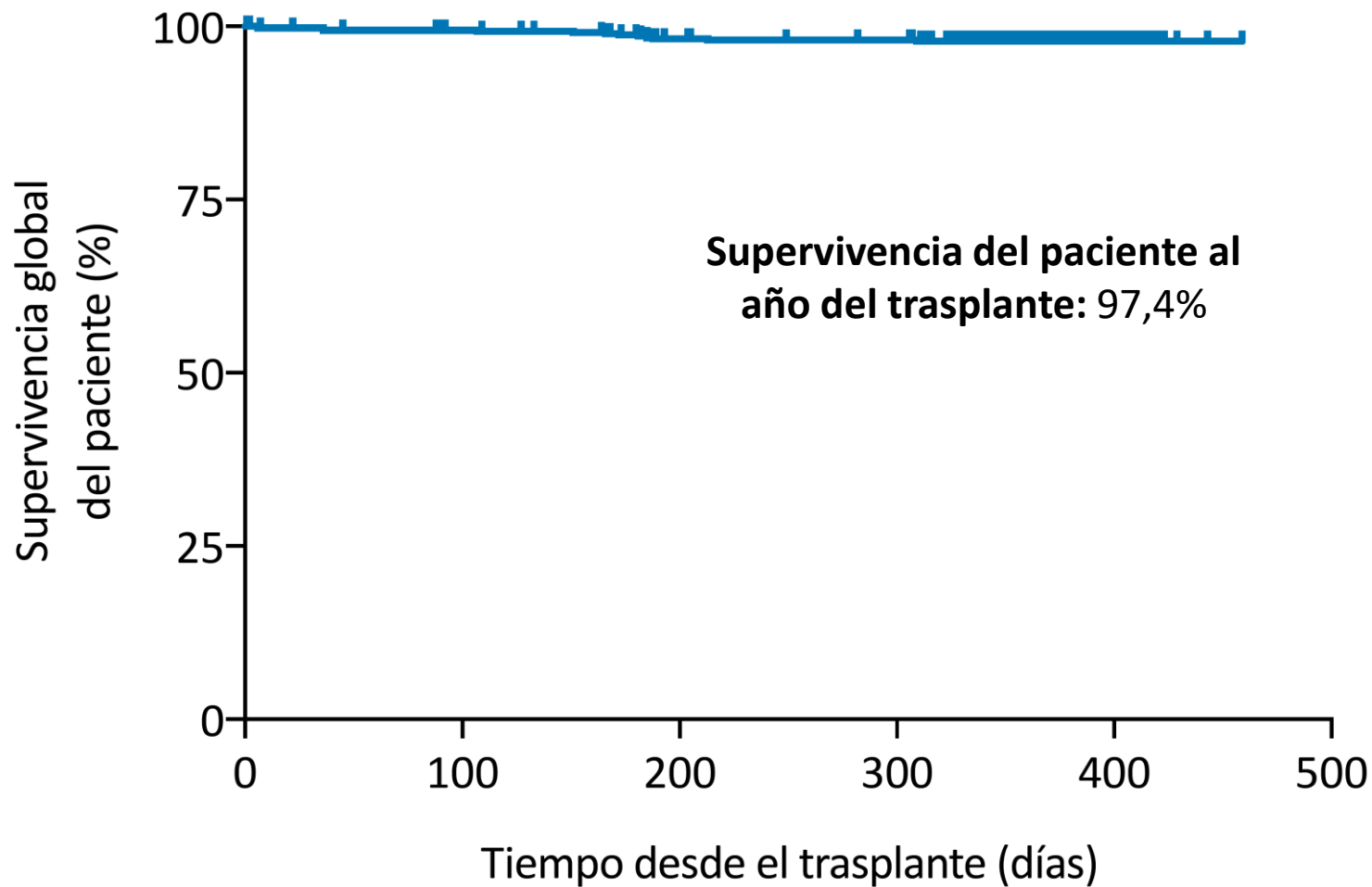
Variable	
Edad del receptor, años [media \pm DE]	55,6 \pm 13,4
Género del receptor (masculino) [n (%)]	381 (66,0)
Etiología de la enfermedad renal de base [n (%)]:	
Glomerulonefritis	144 (25,0)
Nefropatía diabética	82 (14,2)
Enfermedad renal poliquística	100 (17,3)
Nefroangioesclerosis hipertensiva	45 (7,8)
Nefropatía intersticial crónica	41 (7,1)
Nefropatía congénita	13 (2,3)
Nefropatía obstructiva	13 (2,3)
Nefropatía por reflujo	7 (1,2)
No filiada	106 (18,4)
Otra	31 (5,3)
Diálisis pre-trasplante [n (%)]	520 (90,1)
Hemodiálisis periódica	385 (74,0)
Diálisis peritoneal continua ambulatoria	135 (26,0)
Tiempo en diálisis, meses [mediana (RIQ)]	25 (13 - 42,8)

Variable

Trasplante previo [n (%)]	68 (11,8)
Edad del donante, años [media \pm DE]	55,6 \pm 14,9
Tipo de donación [n (%)]	
Donación tras muerte encefálica	452 (78,5)
Donación tras muerte circulatoria (asistolia)	57 (9,9)
Donante vivo	67 (11,6)
Tiempo de isquemia fría, minutos [media \pm DE]	859 \pm 447
Discordancia serológica frente a CMV [n (%)]	
D+ / R+	394 (68,3)
D- / R+	81 (14,0)
D+ / R-	54 (9,4)
D- / R-	19 (3,3)
D desconocido / R+	24 (4,2)
Tratamiento de inducción [n (%)]	
Globulina antitimocítica policlonal	206 (35,7)
Basiliximab	270 (46,8)
Eculizumab	5 (0,9)
Rituximab	3 (0,5)
Profilaxis frente a CMV [n (%)]	370 (64,1)
Duración de la profilaxis [media \pm DE]	98,1 \pm 63,3

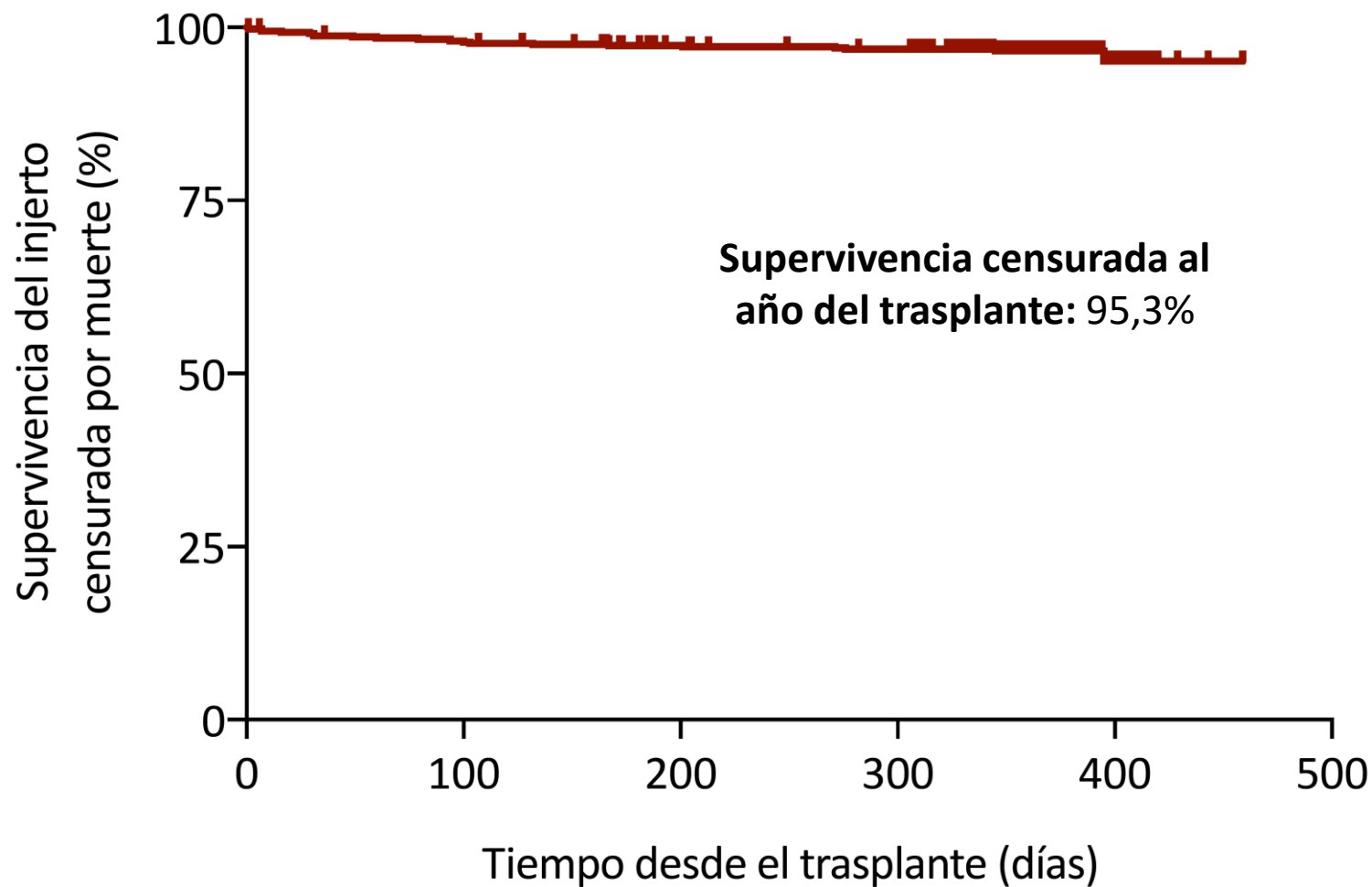
Supervivencia del paciente

Cohorte de validación



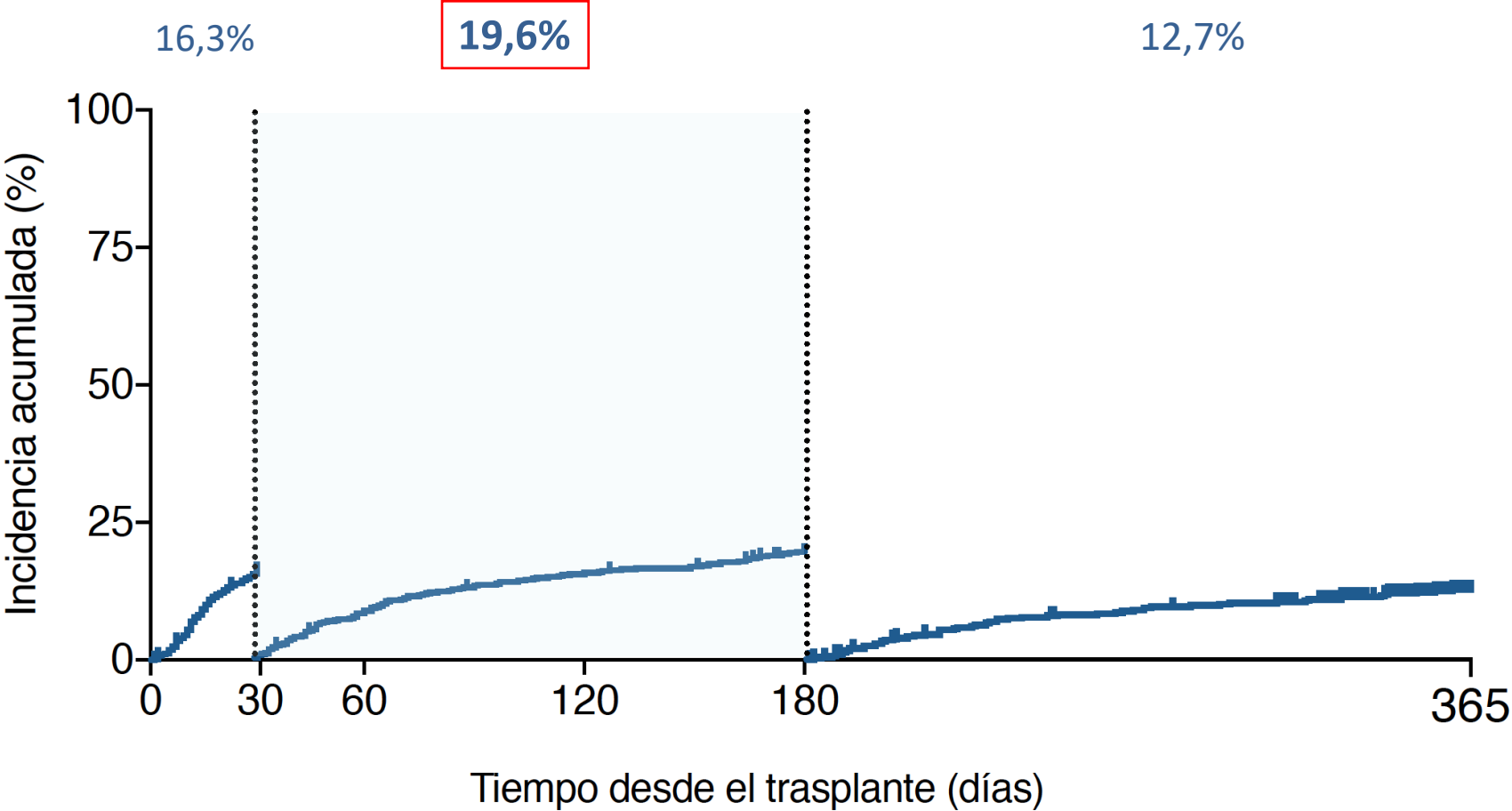
Supervivencia del injerto censurada por muerte

Cohorte de validación



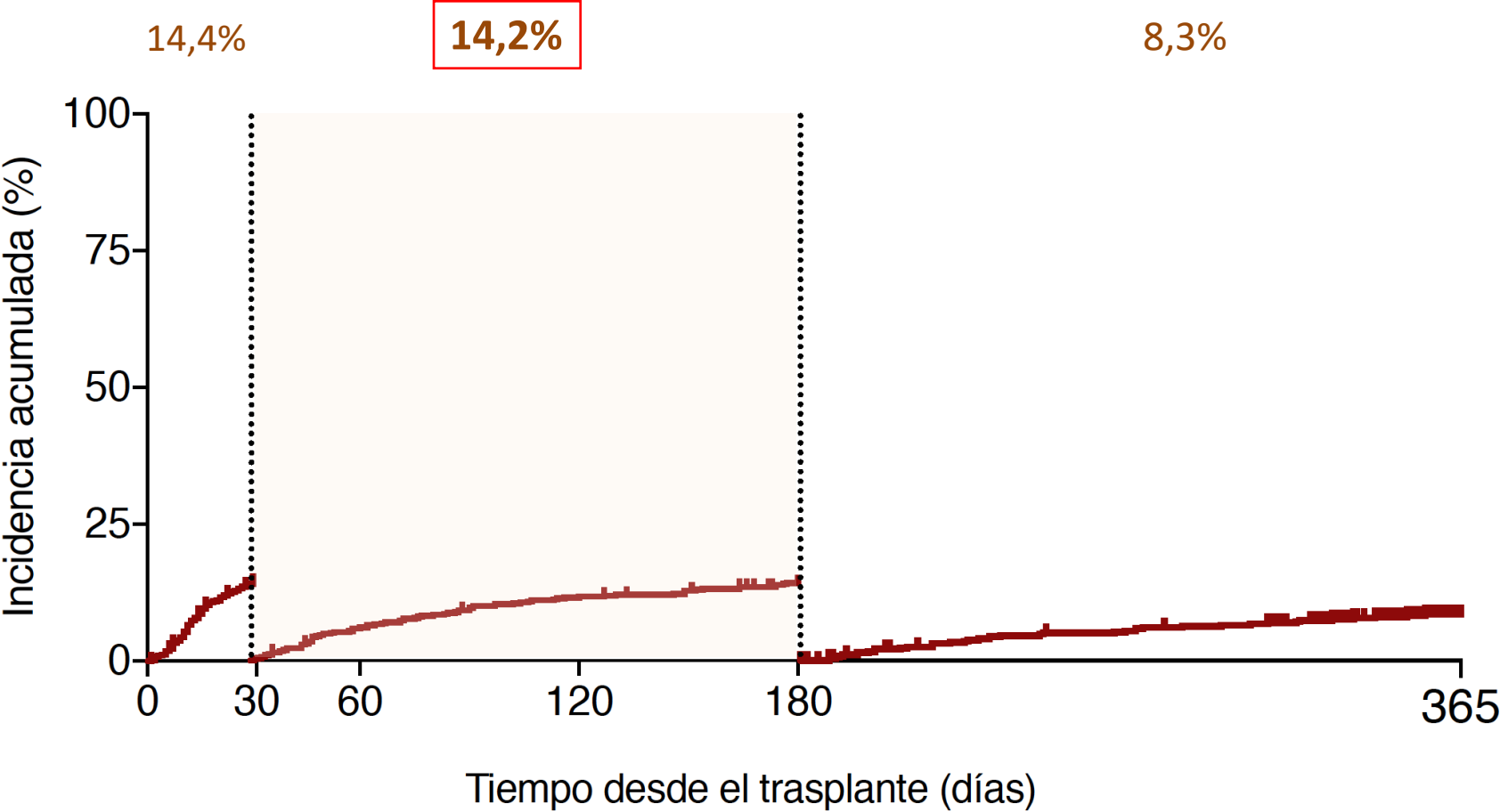
Incidencia de infección global según periodo post-trasplante

Cohorte de validación



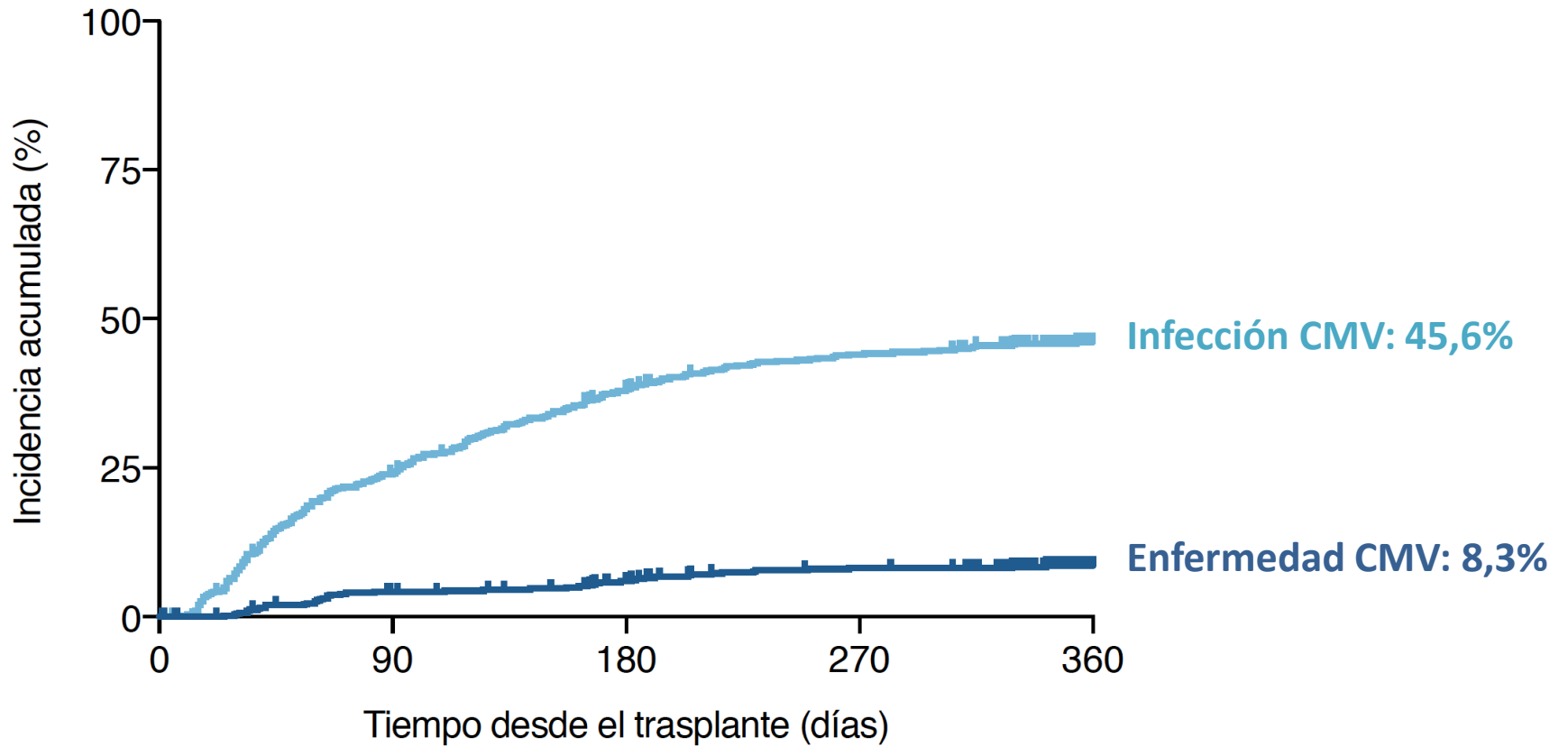
Incidencia de infección bacteriana según periodo post-trasplante

Cohorte de validación



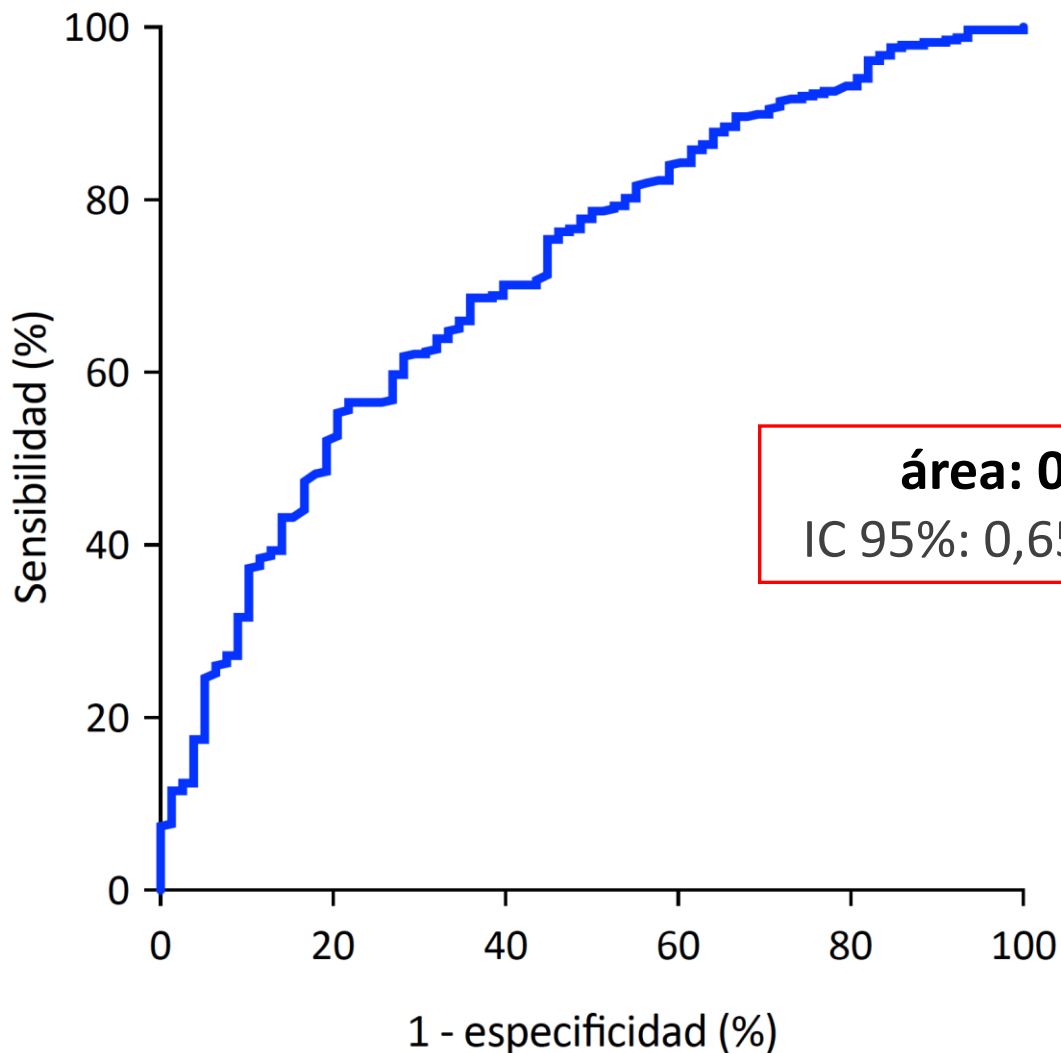
Incidencia de eventos por CMV

Cohorte de validación



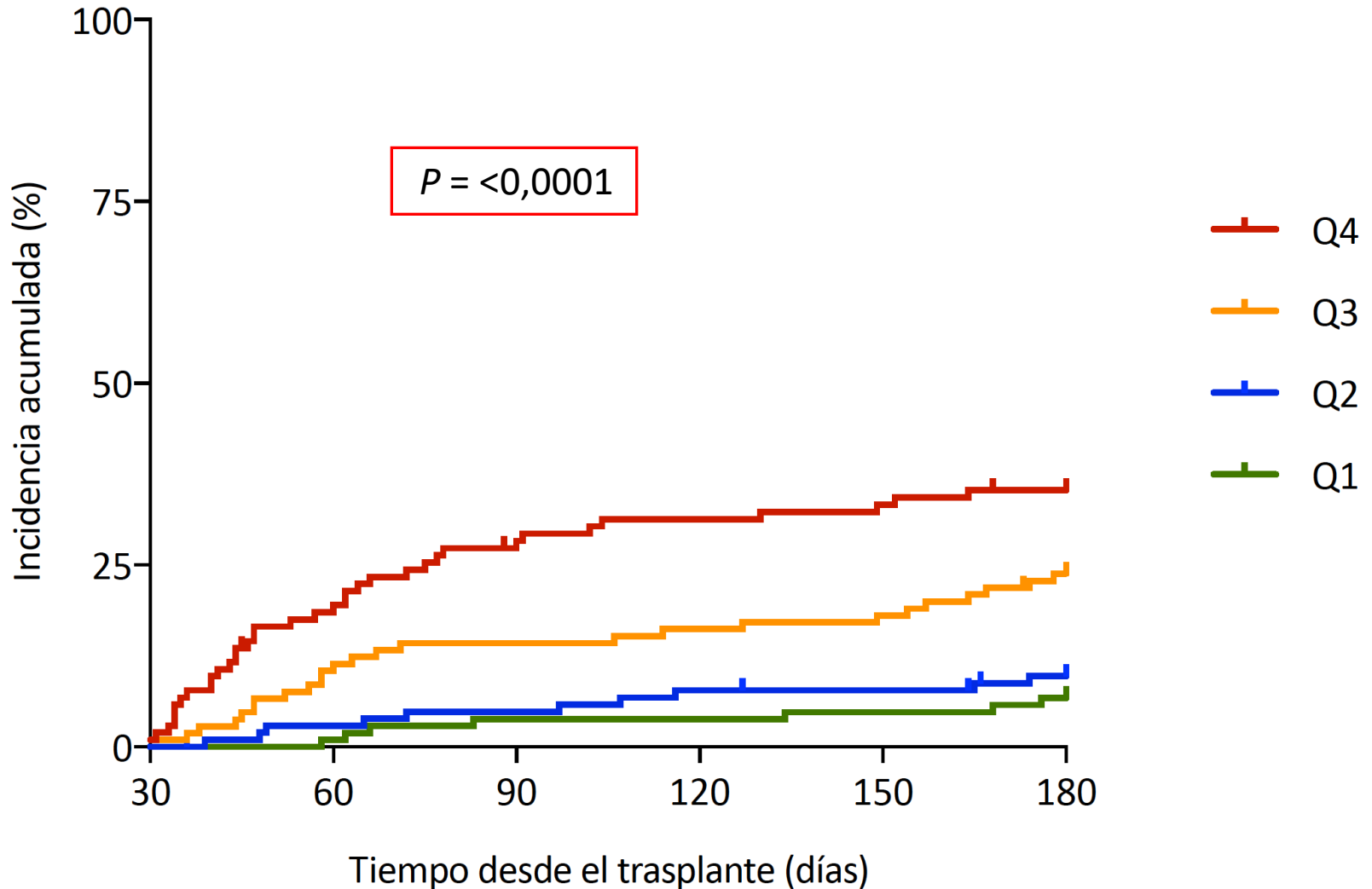
Área bajo la curva ROC para la predicción de infección global hasta el mes 6 post-trasplante

Cohorte de validación



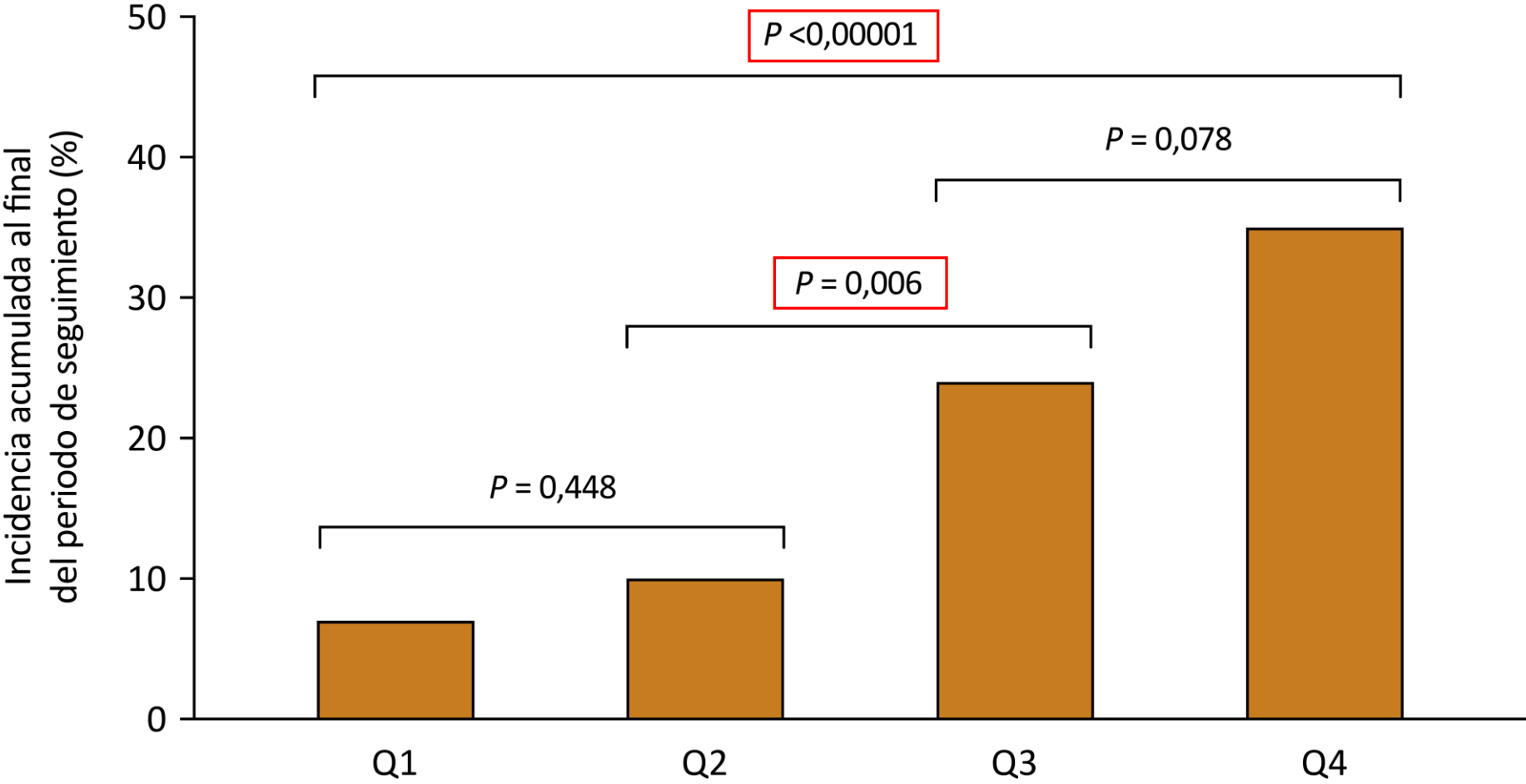
Incidencia de **infección global** hasta el mes 6 post-trasplante estratificada según cuartiles del score

Cohorte de validación



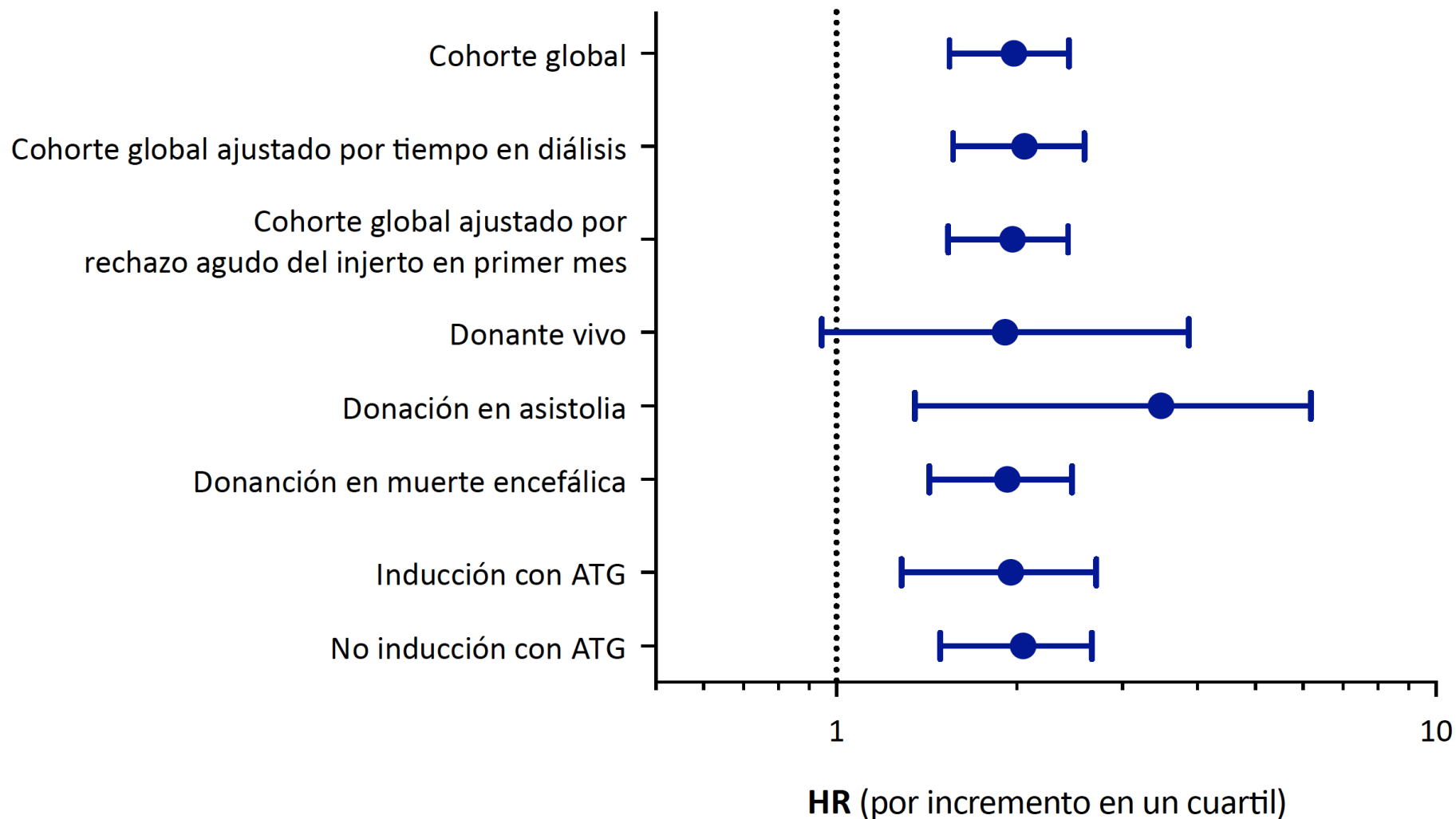
Incidencia acumulada de **infección total** estratificada según cuartiles del **score**

Cohorte de validación



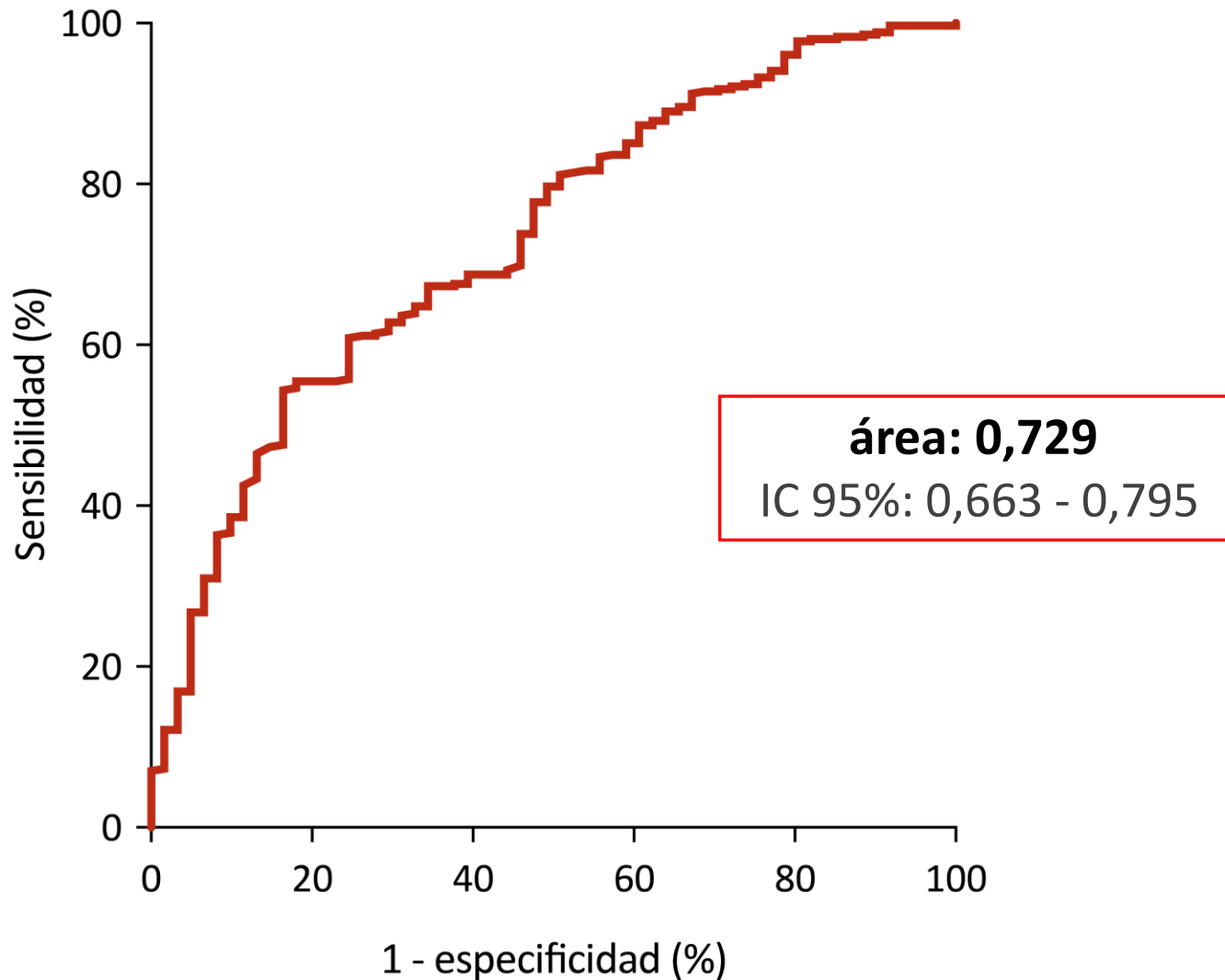
Análisis ajustado y de sensibilidad (subgrupos) para **infección global**

Cohorte de validación



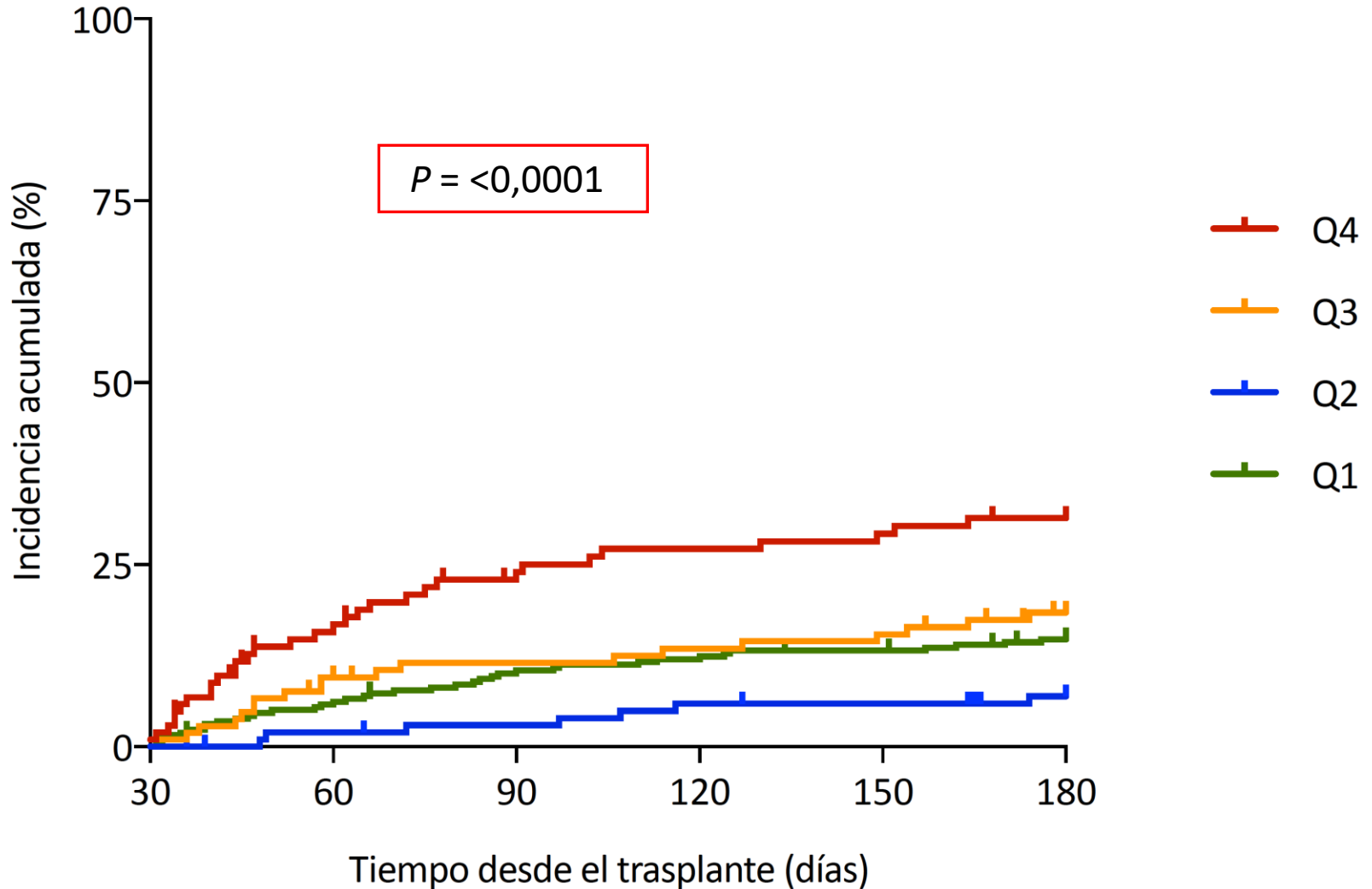
Área bajo la curva ROC para la predicción de infección bacteriana hasta el mes 6 post-trasplante

Cohorte de validación



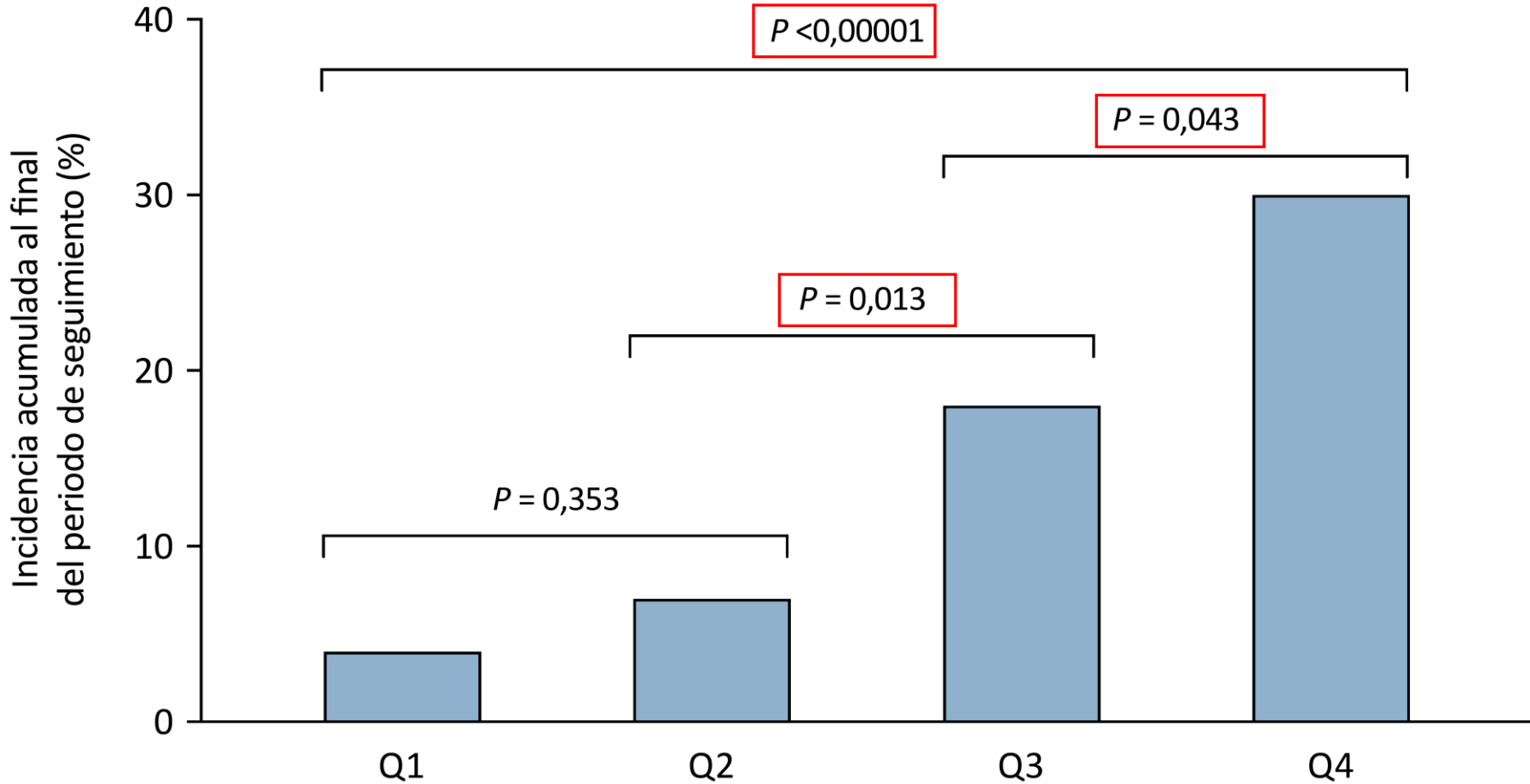
Incidencia de **infección bacteriana** hasta el mes 6 post-trasplante estratificada según cuartiles del **score**

Cohorte de validación



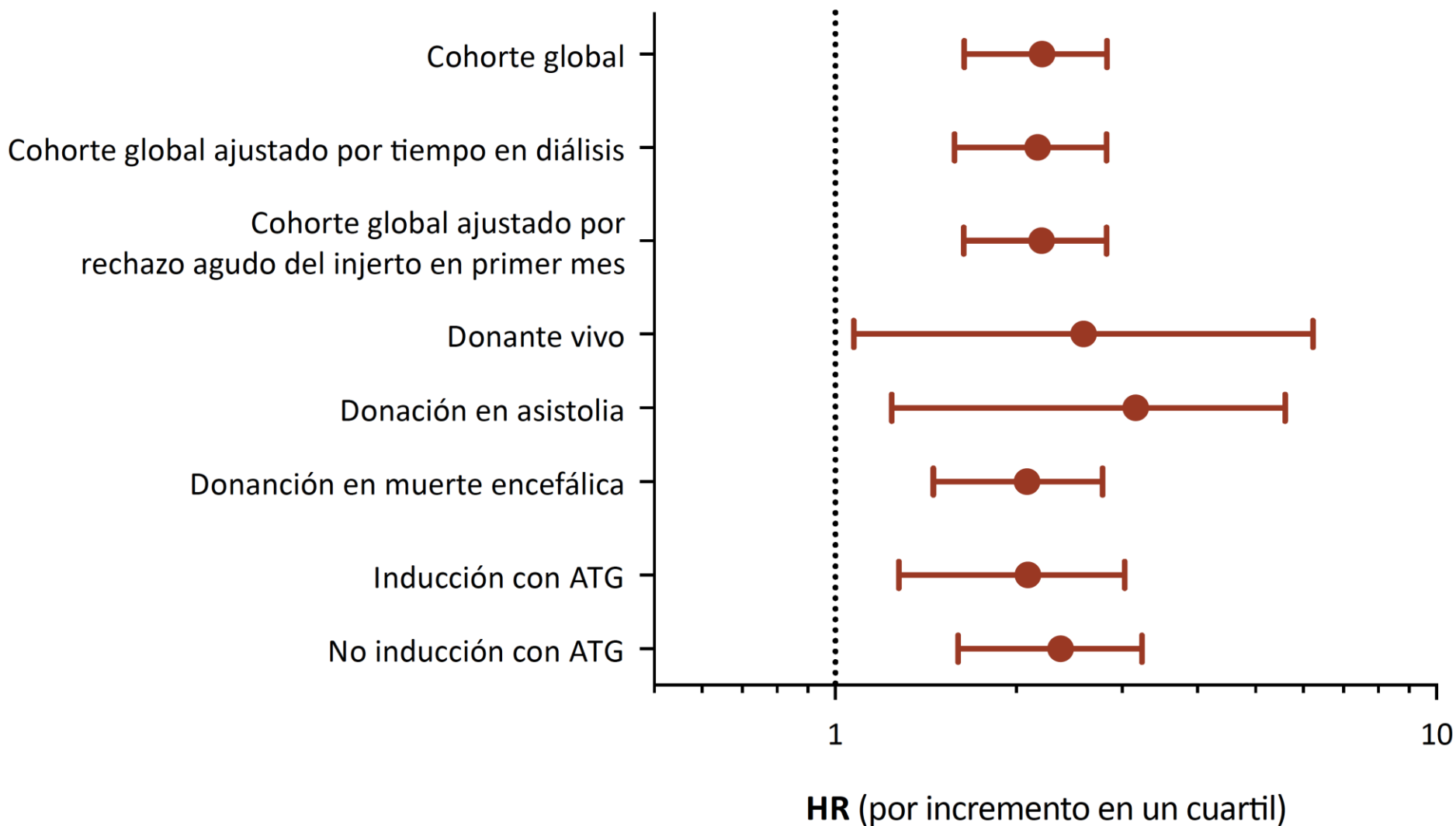
Incidencia acumulada de **infección bacteriana** estratificada según cuartiles del **score**

Cohorte de validación



Análisis ajustado y de sensibilidad (subgrupos) para **infección bacteriana**

Cohorte de validación



Conclusiones

- Derivación de un **modelo de predicción** del riesgo de infección en el periodo de **máxima inmunosupresión post-trasplante** (meses 1 a 6)
- **Modelo combinado** (variables inmunológicas y clínicas): aproximación al paradigma de “factores ambiental más estado neto de inmunosupresión”

Variables (mes 1)	Puntuación
Edad del receptor ≥ 63 años	3
Filtrado glomerular (MDRD) [por 10 mL/min]	-0,9
Linfocitos T CD4 ⁺ <30 céls/mcL	2
Niveles séricos de IgG <500 mg/dL	2
Niveles séricos de C3 <76 mg/dL	4

Conclusiones

- Derivación de un **modelo de predicción** del riesgo de infección en el periodo de **máxima inmunosupresión post-trasplante** (meses 1 a 6)
- **Modelo combinado** (variables inmunológicas y clínicas): aproximación al paradigma de “factores ambiental más estado neto de inmunosupresión”
- Buena **capacidad de discriminación** (áreas bajo la curva $>0,720$)
- Adecuada **estratificación del riesgo** según cuartiles
- **Punto de corte bajo (Q1)**: buena sensibilidad y elevado VPN
- **Punto de corte elevado (Q4)**: buena especificidad y elevado VPP
- **Buen rendimiento pronóstico** del modelo en la cohorte de validación



www.prometeo2018.setrasplante.org

Agradecimientos

- Todos los miembros del grupo de estudio

Hospital Clínic de Barcelona	Dr. Frederic Cofàn	Barcelona
Hospital Miguel Servet	Dr. Alex Gutiérrez Dalmau	Zaragoza
Hospital Vall d'Hebrón	Dr. Daniel Serón	Barcelona
Hospital Puerta de Hierro	Dr. José M ^a Portolés	Mahadajonda (Madrid)
Hospital Marqués de Valdecilla	Dr. Juan Carlos Ruiz	Santander
Hospital Dr. Peset	Dr. Luis M. Pallardó Mateu	Valencia
Hospital 12 Octubre	Dr. Amado Andrés	Madrid
Hospital del Mar	Dra. María José Pérez Sáez	Barcelona
Hospital Virgen de la Arrixaca	Dra. Luisa Jimeno Garcia	Murcia
Hospital Carlos Haya	Dr. Domingo Hernández Marrero	Málaga
Hospital Son Espases	Dr. Gonzalo Gómez	Palma de Mallorca
Hospital Ramón y Cajal	Dr. Roberto Marcén	Madrid
Hospital Dr. Negrín	Dr. Roberto Gallego	Las Palmas de Gran Canaria
Complejo H. U. A Coruña (CHUAC)	Dr. Ángel Alonso	A Coruña
Hospital Insular de GC	Dra. Ana Ramirez Puga	Las Palmas de Gran Canaria
Hospital Virgen de la Salud	Dr. Miguel Angel Muñoz Cepeda	Toledo

Agradecimientos

- Todos los miembros del grupo de estudio

- Roche Pharma



- Dynamic

