



UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA Y PSIQUIATRIA

TESIS DOCTORAL

**ESTUDIO DE MARCADORES
INMUNOLÓGICOS PREDICTIVOS DE
INFECCIÓN EN TRASPLANTE PULMONAR**

JOSÉ MANUEL CIFRIÁN MARTÍNEZ

SANTANDER. ESPAÑA

2016

TESIS DOCTORAL

D. Javier Alberto Carbone Campoverde

Doctor en Medicina. Médico Adjunto del Servicio de Inmunología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid

D^a. Elizabeth Angélica Sarmiento Marchese

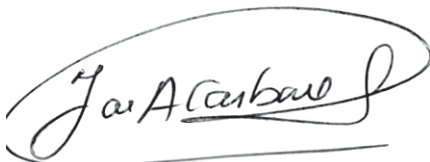
Doctora en Medicina. Médico Adjunto del Servicio de Inmunología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid

CERTIFICAN:

Que han dirigido el trabajo titulado "ESTUDIO DE MARCADORES INMUNOLÓGICOS PREDICTIVOS EN INFECCION EN TRASPLANTE PULMONAR", que ha sido realizado por D. JOSE MANUEL CIFRIAN MARTINEZ y que va a ser presentado para optar al grado de Doctor en Medicina.

VºBº Los Directores de la Tesis

En Santander a 22 de Enero de 2016



Dr. Javier Carbone Campoverde



Dra. Elizabeth Sarmiento Marchese

A mis padres, a Olga

RECONOCIMIENTO

La investigación desarrollada ha sido parcialmente financiada por el Fondo de Investigación Sanitaria y el Fondo Social Europeo a través de los Proyectos de Investigación PI FIS 081430 y PI FIS 1101323 del Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España otorgados al Dr Javier Carbone.

Este trabajo ha sido realizado conjuntamente con los Servicios de Inmunología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid (HUGMM) y del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla de Santander (HUMV) con la colaboración de los equipos de Trasplante Pulmonar de los Hospitales Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda de Madrid (HUPHM), Hospital Universitario Valle de Hebrón de Barcelona (HUVHB), Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia (HULFV), Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid (HU12O) y Hospital Universitario Marqués de Valdecilla de Santander (HUMV).

Ha sido TUTOR de la Tesis el Dr JOSE ANTONIO AMADO SEÑARIS.

AGRADECIMIENTOS

A Javier Carbone y Elizabeth Angélica Sarmiento por su inquebrantable apoyo durante estos últimos cinco años.

A mis compañeros de trabajo de los que todos los días aprendo, a todo el Servicio de Neumología y Cirugía Torácica.

A todos los pacientes trasplantados pulmonares, que son parte de mi vida.

A mi familia y amigos por su enorme paciencia conmigo.

A Olga.

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN	17
1.- EL TRASPLANTE PULMONAR (TP)	19
2.- INMUNOSUPRESIÓN	26
2.1.- Terapia inmunosupresora de inducción	27
2.2.- Terapia inmunosupresora de mantenimiento	29
3.- INFECCIONES EN TRASPLANTE PULMONAR	38
3.1.- Infecciones bacterianas	39
3.2.- Infecciones virales	40
3.3.- Infecciones fúngicas	42
3.4.- Profilaxis en trasplante pulmonar	44
4.- INMUNIDAD HUMORAL Y TRASPLANTE PULMONAR	45
4.1.- Monitorización inmunológica en pacientes trasplantados	46
4.2.- Parámetros de la inmunidad humoral adquirida: Inmunoglobulinas séricas, subclases de IgG y anticuerpos específicos	47
4.3.- Parámetros de inmunidad humoral innata: Factores del complemento	48
4.4.- Factor activador de la célula B (BAFF)	48
II. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	51
III. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	55
1. HIPÓTESIS	57
2. OBJETIVOS GENERALES	57
3. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	57
IV. PACIENTES Y METODOLOGÍA	59
1.- SUJETOS DE ESTUDIO	61
2.- OBTENCIÓN DE MUESTRAS SANGUÍNEAS	62
3. TÉCNICAS DE LABORATORIO UTILIZADAS EN ESTA TESIS	63
3.1. Nefelometría	63
3.2. ELISA	64
4. TIEMPOS DE RECOGIDA DE MUESTRAS	65
5. DEFINICIÓN DE EVENTO INFECCIOSO:	65
6. RECOGIDA DE INFORMACIÓN CLÍNICA	66
7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	66
V. RESULTADOS	71
1. DATOS CUANTITATIVOS GLOBALES Y POR CENTROS DE LAS VARIABLES INMUNOLÓGICAS	73

2. CINÉTICA DE LOS BIOMARCADORES EVALUADOS	
RESUMIDAS DE LOS 5 CENTROS.	96
2.1. Inmunoglobulinas	96
2.2. Complemento	96
2.3. Anticuerpos anti-PN	96
2.4. Anticuerpos anti-CMV	96
3. CINÉTICA DETALLADA DE CADA BIOMARCADOR POR CENTROS	
PARTICIPANTES	103
3.1. Inmunoglobulinas	103
3.2. Complemento	103
4. PREVALENCIA DE ALTERACIONES INMUNOLÓGICAS	103
4.1. Alteraciones inmunológicas en el estudio pre-trasplante.	103
4.2. Alteraciones inmunológicas en el estudio de día 7 post-trasplante.	103
4.3. Alteraciones inmunológicas en el estudio de día 30 post-trasplante	104
4.4. Alteraciones inmunológicas acumulativas en los estudios post-trasplante	104
4.5. Alteraciones inmunológicas mantenidas en los 2 estudios post-trasplante	104
4.6. Niveles de anticuerpos anti-CMV	105
4.7. Niveles de BAFF en el estudio pre-trasplante de pulmón	105
5. ESTUDIOS DE ASOCIACIÓN ENTRE ALTERACIONES INMUNOLÓGICAS Y DESARROLLO DE INFECCIONES	111
5.1. Factores de riesgo de infecciones oportunistas	111
5.2. Factores de riesgo de infecciones globales tratadas por vía IV	114
5.3. Factores de riesgo de rechazo agudo tratado	118
6. ESTUDIO DE LA CORRELACIÓN DE LOS RESULTADOS DE BIOMARCADORES DE INMUNIDAD HUMORAL ENTRE CENTROS PARTICIPANTES	119
VI. DISCUSIÓN	123
VII. CONCLUSIONES	139
VIII. BIBLIOGRAFÍA	143
IX. ANEXOS	157

ABREVIATURAS

anti-PN	Anticuerpos anti-neumococo
AI	Aspergilosis Invasiva
APC	Célula Presentadora de Antígeno
ARNm	Acido Ribonucleico mensajero
CMV	Citomegalovirus
BAFF	Factor activador de linfocitos B
BAL	Lavado Broncoalveolar
BOS	Síndrome de Bronquiolitis Obliterante
CARV	Virus Respiratorios Adquiridos en la Comunidad
CEIC	Comité de Etica e Investigación Clínica
EPOC	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
FPI	Fibrosis Pulmonar Idiopática
FQ	Fibrosis Quística
GRD	Grupo Relacionado con el Diagnóstico
HAP	Hipertensión Arterial Pulmonar
HGUGM	Hospital General Universitario Gregorio Marañón.
HUMV	Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.
LAS	Lung Allocation Score
ICN	Inhibidores de calcineurina
IFI	Infección Fúngica Invasiva
IL	Interleukina
IMPDH	Inosina Monofosfato Deshidrogenasa
ImTOR	Inhibidores de mTOR
ISHLT	Internacional Society of Heart and Lung Transplantation
MPS	Micofenolato Sódico
MMF	Mofetil Micofenolato
MNT	Micobacterias No Tuberculosas
mTOR	Mammalian Target of Rapamycin
PI3K	Fosfatidil-inositol-3-cinasa
pmp	por millón de población
R-/D-	Receptores y Donante serológicamente negativos
RESITRA	Red de Estudio de Infección en el Trasplante
TC	Trasplante Cardíaco
TP	Trasplante Pulmonar
TOS	Trasplante de Organos Sólidos
TPMT	Tiopurin-S-metiltransferasa
UCI	Unidad de Cuidados Intensivos

I. INTRODUCCIÓN



1.- EL TRASPLANTE PULMONAR (TP)

El trasplante de pulmón es un tratamiento consolidado que aporta cantidad y calidad de vida y que se utiliza en pacientes en situación terminal no neoplásica. Cinco son las patologías más frecuentes subsidiarias de un trasplante pulmonar: enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), fibrosis pulmonar idiopática (FPI), fibrosis quística (FQ), déficit de alfa-1 antitripsina e hipertensión pulmonar idiopática (HAP) (1).

En el post-trasplante es necesario un alto nivel de inmunosupresión que evite se produzcan rechazos agudos y crónicos del pulmón sin que por ello se produzca un aumento de las infecciones respiratorias. Se trata en todo momento de conseguir un equilibrio entre inmunosupresión e infección, cuestión que es realmente difícil. Únicamente así es posible conseguir largas supervivencias, que en este trasplante es uno de los principales objetivos. De hecho las causas más frecuentes de mortalidad post-trasplante son el rechazo y las infecciones (2).

El primer trasplante de pulmón se realizó en 1963 y el paciente sobrevivió 18 días (3). En los años 80 la prevención del rechazo mejoró espectacularmente con la incorporación de fármacos como la ciclosporina lo que, junto con la mejora en las técnicas quirúrgicas, hizo posible la realización con éxito de trasplantes unipulmonares, bipulmonares y de pulmón-corazón.

Tras casi 50 años y más de 30.000 procedimientos en todo el mundo, el trasplante es actualmente una opción terapéutica consolidada. Según datos de la Sociedad Internacional de Trasplante Cardíaco y Pulmonar (ISHLT) se realizan anualmente casi 4000 trasplantes pulmonares en el mundo (Figura 1), cifra que ha ido aumentando año tras año (2).

En la actualidad son pocos los pacientes que aún se benefician de un trasplante pulmonar, lejos de las cifras que se manejan en otros trasplantes como el hepático o el renal. Sin duda el escaso número de donantes y las modestas cifras de supervivencia serían la explicación para que esto suceda.

España es líder en el mundo en el campo de la donación. La Organización Nacional de Trasplantes ha sido capaz de establecer un adecuado control sobre

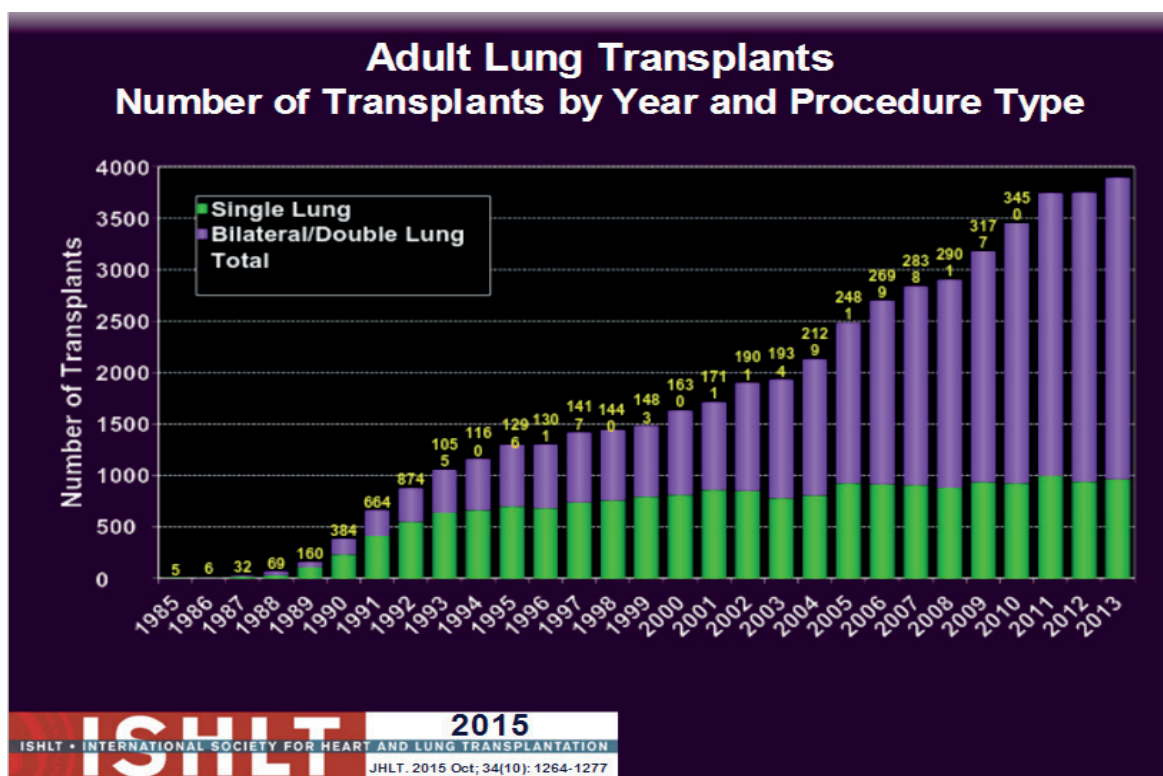


Figura 1. Número de trasplantes pulmonares según registro de la Sociedad Internacional de Trasplante Pulmonar (ISHLT)

la donación que permite exportar a Europa y al mundo un modelo organizativo en el campo del trasplante que permite año a año aumentar el número de donantes. España tiene una tasa de donantes por millón de población (pmp) de 36 pmp. En el año 2014 se obtuvieron 1.682 donaciones y se realizaron más de 4.200 trasplantes de órgano (4) (Figura 2).

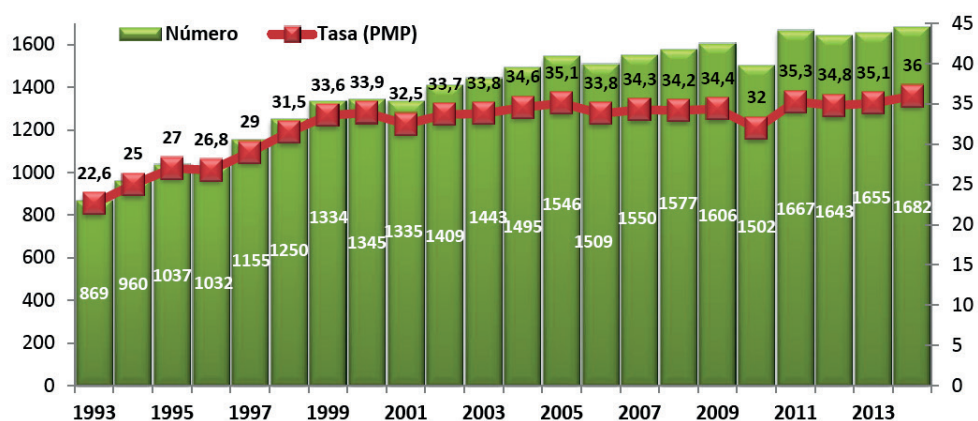


Figura 2. Número Total y Tasa anual (pmp) de donantes de órganos. España 1993-2014

El número de trasplantes pulmonares en España expresado por millón de población es de 5,6 pmp, por encima de otros países europeos y en un rango muy similar a Estados Unidos (Figura 3). Existen actualmente 7 unidades de trasplante pulmonar en nuestro medio (Hospitales Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda de Madrid (HUPHM), Hospital Universitario Valle de Hebrón de Barcelona (HUVHB), Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia (HULFV), Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid (HU12O), Hospital Universitario Marqués de Valdecilla de Santander (HUMV), Hospital Reina Sofía de Córdoba y Complejo Hospitalario A Coruña.

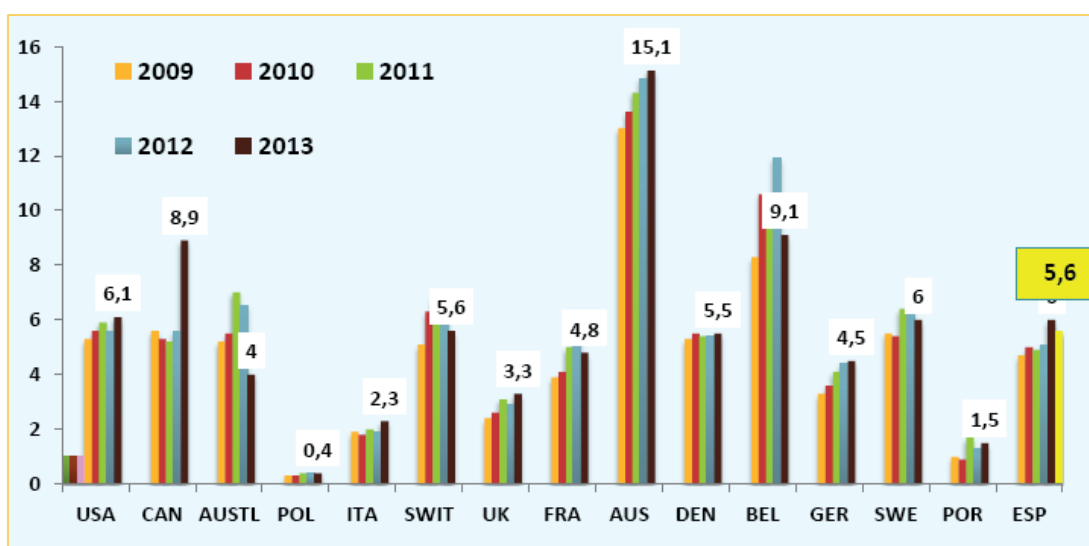


Figura 3. Actividad internacional de trasplante pulmonar (pmp) 2009-2013 (España 2014)

Desde el inicio de la actividad trasplantadora hace más de 20 años se han realizado 3779 procedimientos hasta 31 de Diciembre de 2015 (Tabla I). Las cifras anuales de trasplante se han estabilizado en torno a 275 trasplantes anuales (Figura 4), siendo 2015 un año record con 292 trasplantes pulmonares.

El problema fundamental sigue siendo el escaso número de injertos, ya que sólo un 9% de las donaciones multiorgánicas van a disponer de un pulmón que va a ser implantado. Por otra parte, tanto los donantes como los receptores de pulmón van envejeciendo progresivamente como la población y ello es sin duda un problema añadido (Figuras 5 y 6).

HOSPITAL	1990-2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	Total Acumulado
H.U. Gregorio Marañón	5 (4)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	5 (4)
H.U. Vall d'Hebrón	171 (100)	29 (25)	36 (33)	23 (20)	31 (28)	34 (28)	27 (19)	43 (27)	51 (31)	51 (38)	61 (39)	49 (28)	66 (34)	69 (42)	67 (44)	808 (536)
H.U. Puerta Hierro	143 (84)	27 (25)	27 (19)	25 (20)	31 (21)	40 (24)	46 (25)	35 (22)	31 (21)	34 (24)	35 (26)	32 (22)	30 (17)	37 (28)	47 (37)	620 (415)
H.U. La Fe	178 (142)	24 (17)	25 (24)	21 (19)	22 (20)	21 (18)	26 (15)	30 (24)	23 (17)	24 (16)	24 (16)	28 (20)	30 (22)	29 (17)	30 (18)	535 (405)
H.U. Reina Sofía	116 (81)	19 (6)	19 (14)	23 (17)	15 (8)	20 (15)	22 (13)	26 (11)	23 (9)	27 (13)	25 (18)	24 (14)	24 (11)	34 (14)	26 (9)	443 (253)
H.U. Marqués de Valdecilla	50 (29)	12 (9)	22 (16)	21 (11)	20 (14)	23 (18)	25 (19)	16 (10)	23 (13)	33 (24)	30 (18)	44 (28)	34 (22)	49 (26)	36 (23)	438 (280)
H.U. Ramón y Cajal	22 (19)	8 (5)	10 (3)	6 (4)	2 (1)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	48 (32)
C.H.U. A Coruña	24 (21)	24 (18)	22 (14)	30 (9)	22 (10)	29 (9)	23 (11)	35 (12)	40 (10)	40 (6)	46 (7)	36 (9)	35 (9)	42 (11)	26 (11)	474 (173)
H.U. Doce de Octubre	—	—	—	—	—	—	—	—	1 (1)	10 (5)	14 (6)	17 (9)	18 (15)	25 (17)	30 (19)	115 (72)
H.U. La Paz Infantil*	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1 (1)	0 (1)	0 (1)	1 (1)
Total Anual	709 (480)	143 (105)	161 (123)	149 (100)	143 (102)	167 (112)	169 (102)	185 (106)	192 (102)	219 (126)	235 (130)	230 (130)	238 (131)	285 (161)	262 (161)	3.487 (2.171)
Tx infantiles (<16 años)	39	2	7	10	6	6	6	6	6	9	4	6	7	5	1	120
Incluidos en el total																

Tabla I. Trasplantes pulmonares de los diferentes centros realizados en España

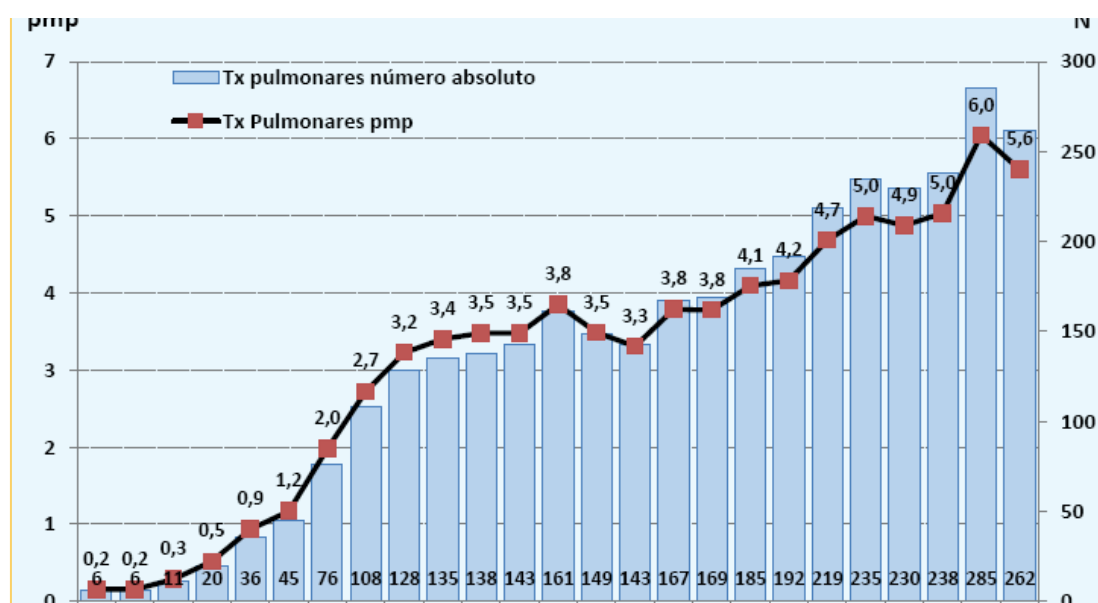


Figura 4. Actividad internacional de trasplante pulmonar (pmp) 2009-2013 (España 2014)

Es preciso aumentar el número de donantes y para ello se están desarrollando programas de donación en asistolia y manejo del órgano donante exvivo, se han aumentado los criterios que permiten considerar como donantes pacientes de mayor edad o uso de donantes subóptimos (5-6).

Uno de los mayores problemas con que tienen que enfrentarse a diario las unidades de trasplante es la muerte de pacientes incluidos en lista de espera en

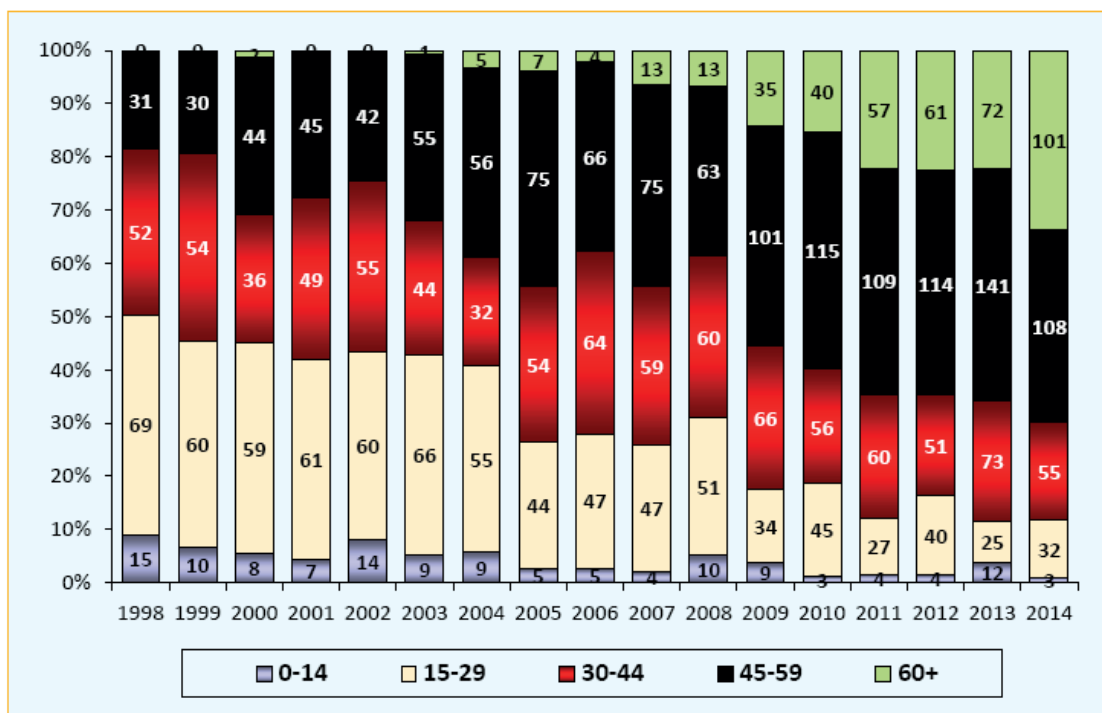


Figura 5. Evolución de la distribución de los grupos de edad de los donantes pulmonares (N y %). España 1998-2014

relación al escaso número de donantes y al aumento de candidatos a recibir un órgano (4) (Figura 7).

Es por ello que debe realizarse una precisa selección de candidatos atendiendo a las normativas de la Sociedad Internacional de Trasplante Cardíaco y Pulmonar (ISHLT) (7). Es indudable que la necesidad de obtener más órganos ha abierto las puertas a la utilización progresiva de donantes de mayor edad.

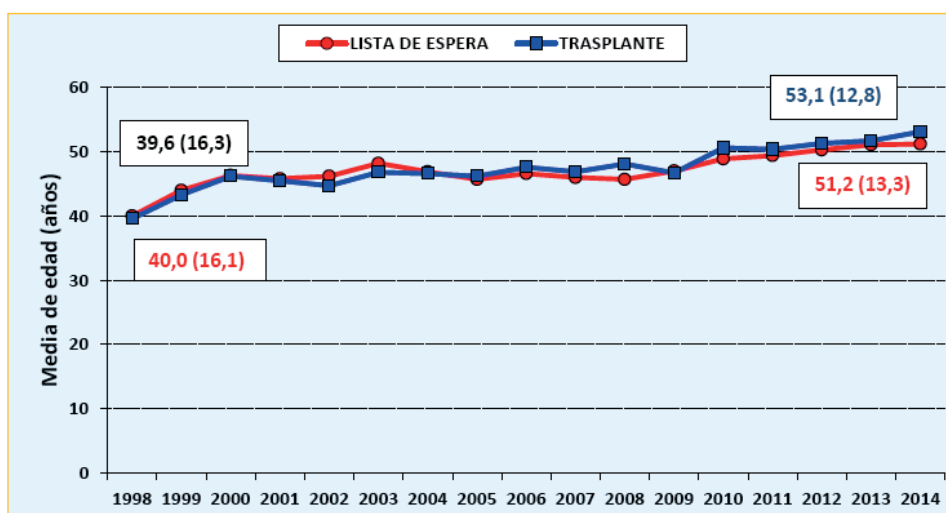


Figura 6. Media de edad (desviación estándar) de los pacientes en lista de espera pulmonar versus pacientes trasplantados pulmonares. España 1988-2014

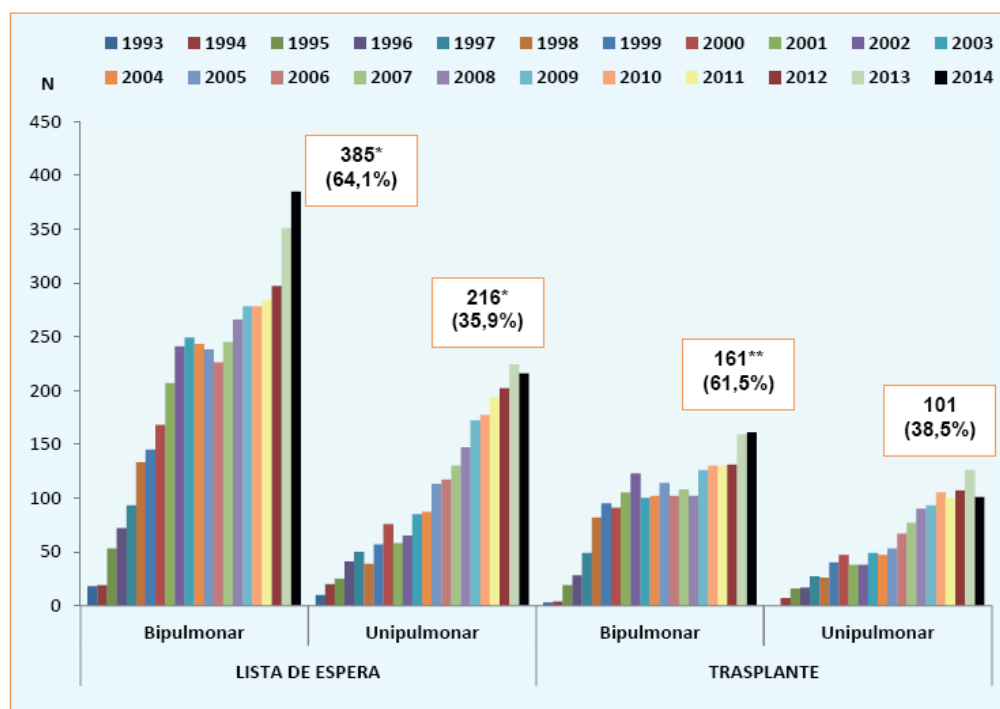


Figura 7. Número de pacientes en lista de espera para trasplante uni y bipulmonar y número de pacientes trasplantados uni y bipulmonares. España 1993-2014

La utilización en Estados Unidos del Lung Allocation Score (LAS) ha permitido identificar a aquellos receptores que más se pueden beneficiar de un pulmón, atendiendo a la gravedad de la enfermedad y a su estado general y por tanto se ha podido así establecer unos criterios mejores de indicación de trasplante. En España se publicó igualmente una normativa con el fin de marcar unos criterios claros de indicación, así como unas contraindicaciones relativas y absolutas (1,7).

La supervivencia tras el TP en nuestro país es muy similar a la del registro Internacional de ISHLT (Figura 8) (7,8). Se ha mejorado en la supervivencia a corto y medio plazo, sin embargo la tasa de supervivencia a los 5 años está en torno al 50-55%, en parte por la persistencia de bronquiolitis obliterante, que es la expresión del rechazo crónico.

Una alta mortalidad en los primeros meses viene condicionada fundamentalmente por las infecciones respiratorias (Figura 9).

En España la principal patología que es subsidiaria de trasplante pulmonar es la Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa (EPID), superando al EPOC en los dos últimos años como causa de trasplante (Figura 10).

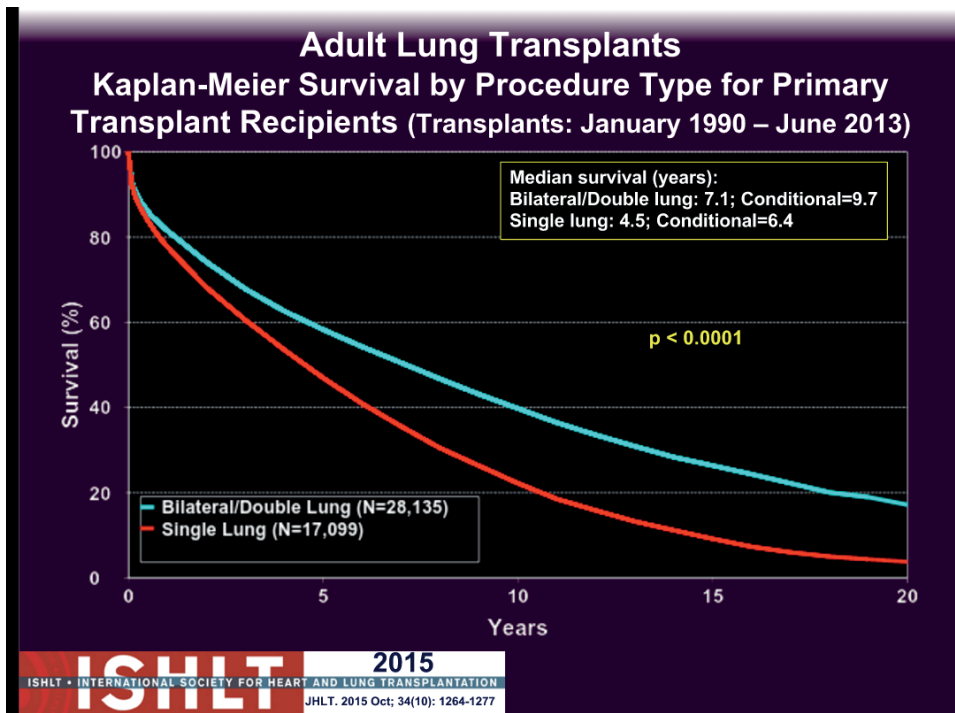


Figura 8. Supervivencia del trasplante uni y bipulmonar (ISHLT)

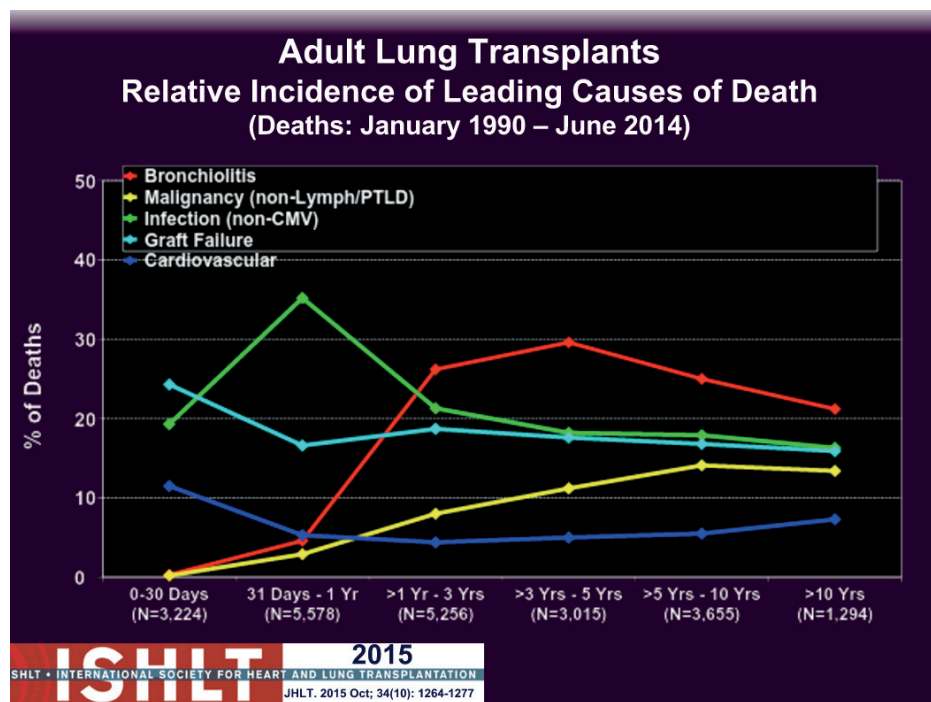


Figura 9. Mortalidad en trasplante pulmonar

Los resultados del trasplante pulmonar pueden optimizarse si elegimos al receptor apropiado, lo informamos de forma correcta, lo trasplantamos en el momento oportuno y lo cuidamos de forma adecuada antes y después de la intervención. Son asignaturas pendientes incrementar el número de órganos disponibles y prevenir adecuadamente el rechazo agudo, las infecciones y la disfunción crónica del injerto (9).

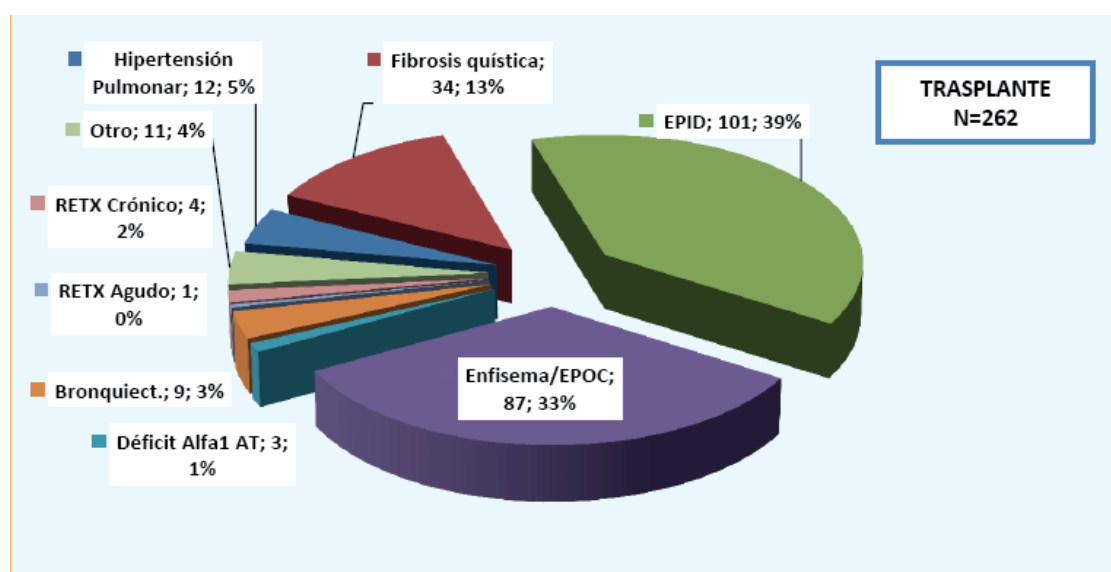


Figura 10. Diagnósticos de los pacientes trasplantados pulmonares en España en 2014

2.- INMUNOSUPRESION

El tratamiento inmunosupresor se basa en la combinación de distintos fármacos cuya actividad inmunosupresora procede de mecanismos de acción diferentes (10), dando lugar a pautas o protocolos que se agrupan en tres categorías: inducción, pauta que se utiliza en los 5-7 primeros días post-trasplante; mantenimiento, tratamiento inmunosupresor a largo plazo; y tratamiento del rechazo (11).

Las principales células responsables de la respuesta inmune frente al donante son los linfocitos T facilitadores (T-CD4) encargados del reconocimiento de los antígenos del donante que se activan y proliferan a través de la producción y liberación de interleucina 2 (IL-2).

A su vez, los linfocitos T supresores (CD8) se unen al antígeno del donante, facilitando la expresión de receptores en superficie para IL2.

Su unión a IL2 supone su activación y efecto citotóxico sobre el injerto. A su vez, se liberan otras interleucinas IL3, IL4, IL5 e interferón gamma que activan linfocitos B para transformarse en células plasmáticas productoras de inmunoglobulinas dirigidas contra los antígenos del donante.

Teniendo en cuenta esta cascada inmunológica, la terapia inmunosupresora se basa en la combinación de fármacos que bloqueen la activación de linfocitos T CD4

y la producción de IL2 (Figura 11). Estos fármacos según su mecanismo de acción se clasifican en: 1) anticalcineurínicos, 2) antimetabolitos, 3) antiproliferativos o mTOR, 4) anticuerpos antilinfocitarios (policlonales o monoclonales) y 5) esteroides. (12,13)

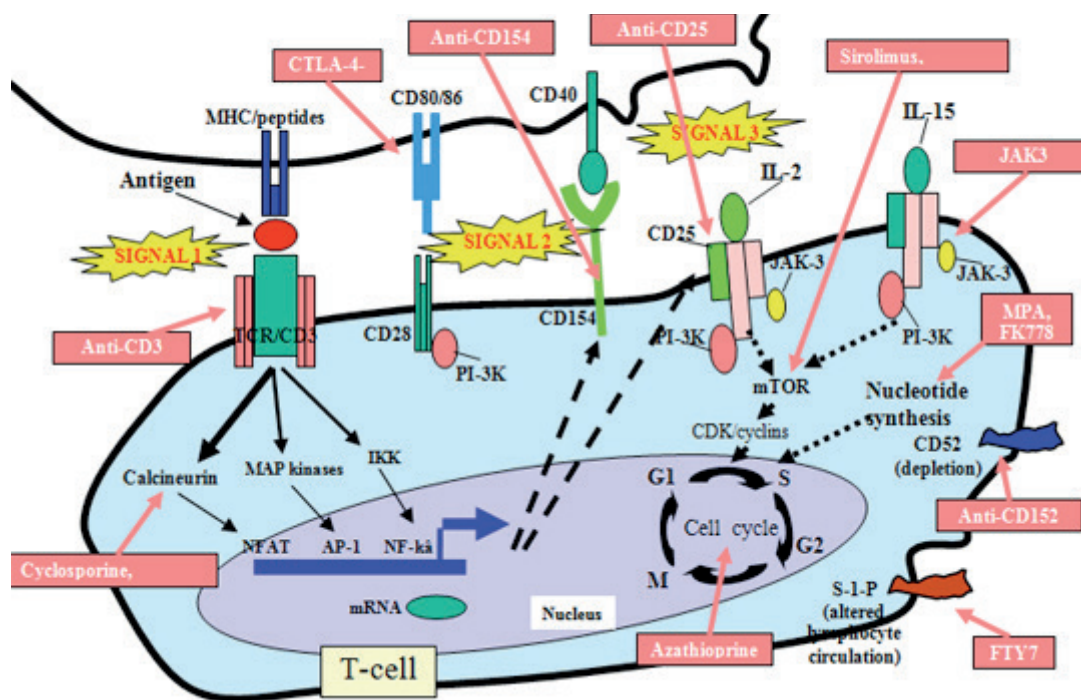


Figura 11. Mecanismo de acción de los inmunosupresores

2.1.- Terapia inmunosupresora de inducción

Consiste en una estrategia de administración de inmunosupresores dirigidos frente a los linfocitos T, en los primeros días del trasplante, cuando el riesgo del rechazo es máximo y hasta que el resto de inmunosupresores de mantenimiento consigan su estabilidad.

El tratamiento inmunosupresor se puede iniciar con los fármacos que se van a utilizar como tratamiento de mantenimiento, en general los corticoides se utilizan a dosis más altas al comienzo y, en función de la evolución, se van reduciendo sus dosis paulatinamente hasta la dosis de mantenimiento. Debido al potencial nefrotóxico de los inhibidores de la calcineurina (ICN) y lo que esto representa en la fase inicial post-trasplante, se han buscado estrategias que permitan retrasar el

inicio del ICN sin aumentar el riesgo de rechazo agudo. Así surgió el papel de los anticuerpos con actividad inmunosupresora que, administrados durante la primera semana post-trasplante, entran a formar parte del denominado tratamiento de inducción. Se dispone de anticuerpos policlonales como la timoglobulina, que son anticuerpos de conejo anti-timocitos humanos, y de anticuerpos monoclonales anti-CD25, como basiliximab, que es un anticuerpo quimérico que se fija al componente α o CD-25 del receptor de la IL-2.

A pesar de las escasas evidencias sobre este beneficio, en el último registro internacional (2) se comprueba que, aproximadamente el 50% de los pacientes reciben terapia de inducción, la mayoría con anticuerpos monoclonales antiCD25, un 10% con anticuerpos policlonales y un 8% reciben anticuerpo monoclonal antiCD52 con mejoría significativamente estadística en relación a los que no reciben inducción (Figuras 12 y 13).

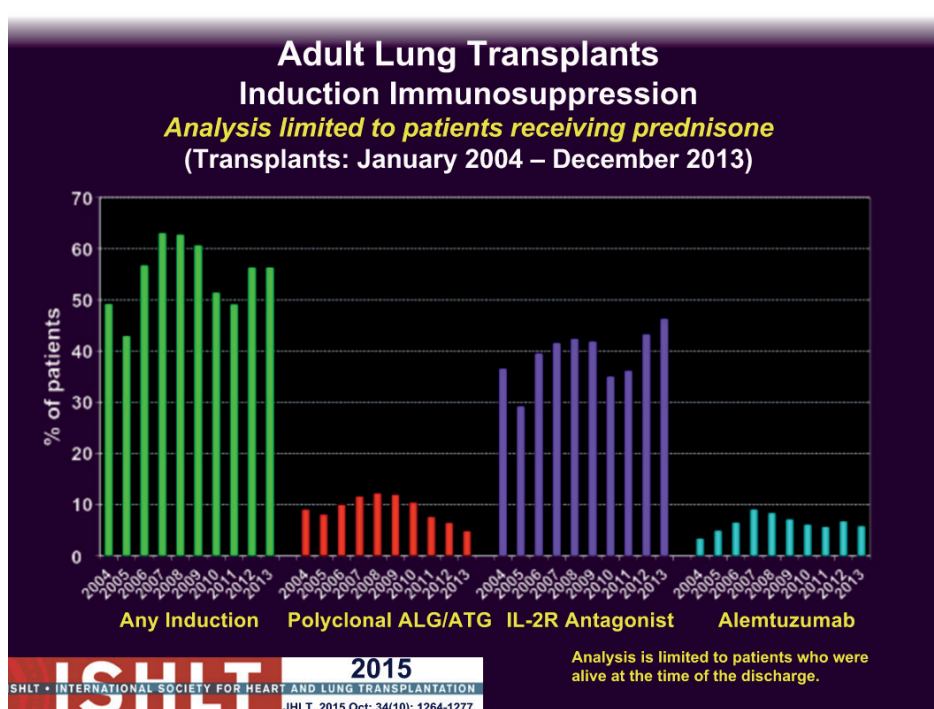


Figura 12. Inducción en el trasplante pulmonar

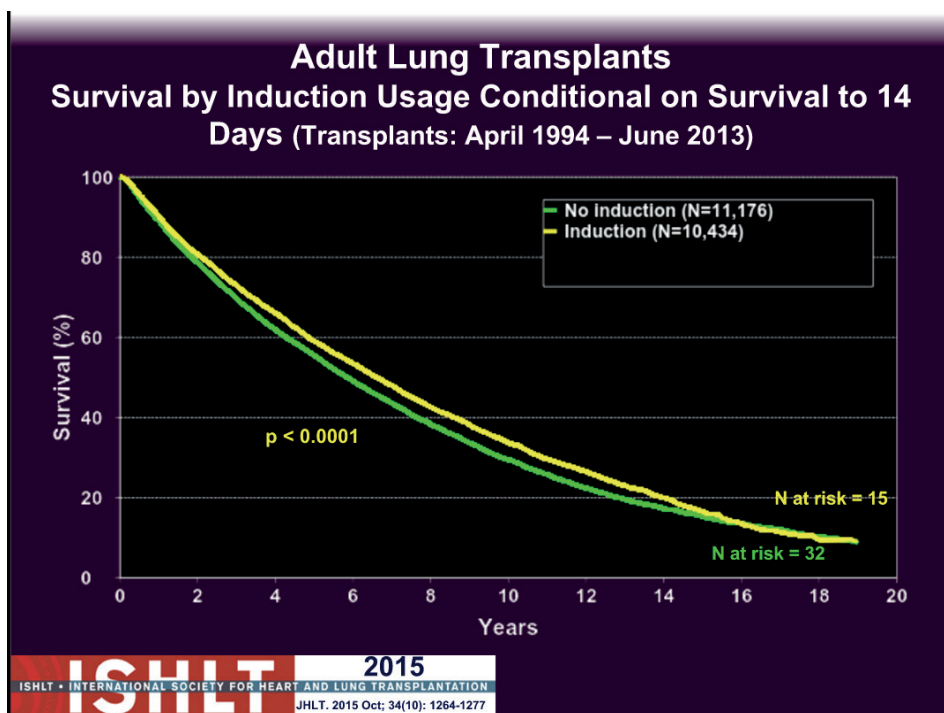


Figura 13. Supervivencia en trasplante pulmonar con/sin inducción

2.2.- Terapia inmunosupresora de mantenimiento

En el tratamiento de mantenimiento la pauta inmunosupresora más habitual ha sido la triple terapia (14) compuesta por la asociación de inhibidor de la calcineurina con inhibidor de la proliferación linfocitaria y glucocorticoide (Figura 14).

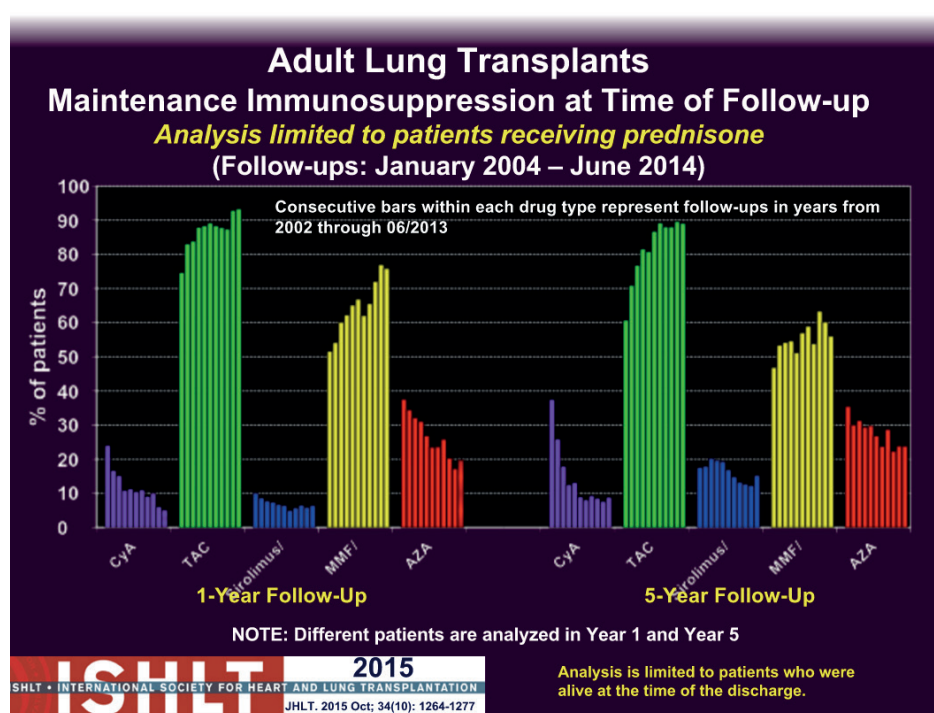


Figura 14. Terapia de mantenimiento en trasplante pulmonar

La incidencia de rechazos agudos es máxima en los 3 primeros meses (43%) y se mantiene a lo largo del primer año (13%) e incluso posteriormente (15,16). A largo plazo, la supervivencia de los pacientes con TP está condicionada por el desarrollo del rechazo crónico que puede aparecer incluso antes del primer año (17) (Figura 13).

2.2.1.- Anti-Calcineurínicos

Ciclosporina A y *tacrolimus* son moléculas que entran en la célula a través de la membrana por difusión y se unen a inmunofilinas en el citoplasma. El complejo ICN-inmunofilina se une a la calcineurina inhibiéndola. La calcineurina es una fosfatasa que desfosforila múltiples moléculas, entre las que se encuentra el factor nuclear NT (NFAT). El NFAT desfosforilado se trasloca al núcleo, donde se une a regiones del DNA que son promotores para la síntesis de citoquinas por el linfocito T, particularmente la IL-2. La inhibición de la calcineurina por los ICN provoca la inhibición de la síntesis de IL-2, evitando la activación de la célula T, su proliferación, expansión, diferenciación, la expresión de moléculas de adhesión y la expresión de moléculas proinflamatorias. Tacrolimus es de 10 a 100 veces más potente que ciclosporina, lo que explica las diferencias de dosis de ambos fármacos.

En relación con sus propiedades farmacocinéticas (18) hay que resaltar la amplia variabilidad intra e interindividual. Ciclosporina se absorbe en el tramo proximal del intestino delgado y tacrolimus a todo lo largo del tracto gastrointestinal. Para ambos la absorción es incompleta por el metabolismo presistémico (CYP3A4/CYP3A5) intestinal y porque son sustrato de la glucoproteína P.

En la sangre se distribuyen entre las células sanguíneas y el plasma (98-99% unido a proteínas). La ciclosporina se une fundamentalmente a lipoproteínas y el tacrolimus a albúmina y α_1 -glucoproteína. Gracias a su liposolubilidad se distribuyen ampliamente por el organismo y se concentran en algunos tejidos: hígado, riñón, algunas glándulas endocrinas, nódulos linfáticos, bazo, pulmón, páncreas y médula ósea. Atraviesan la barrera hematoencefálica y la barrera placentaria.

El metabolismo a través del cit-P450 está sujeto a múltiples interacciones farmacológicas que pueden modificar los niveles plasmáticos de los ICN, provocando alteraciones en la dosificación del mismo, con efectos adversos importantes en forma de toxicidad o rechazo agudo. El uso concomitante de fármacos que actúan como inductores enzimáticos del cit-P450 provocan una disminución de los niveles plasmáticos de ICN y al revés, el uso de inhibidores enzimáticos provocará un aumento de niveles de los mismos.

Los antifúngicos azólicos (fluconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol), los antagonistas del calcio, la eritromicina y otros macrólidos, los esteroides inhiben la metabolización y facilitan la acumulación de la ciclosporina y del tacrolimus. En cambio, la fenitoína, el fenobarbital y la rifampicina inducen el metabolismo y reducen su concentración. Los fármacos que inducen o inhiben la actividad de la glucoproteína P de membrana pueden alterar la absorción, la distribución y posiblemente la excreción. Los fármacos nefrotóxicos pueden incrementar la acción nefrotóxica de los inhibidores de la calcineurina.

De sus efectos adversos (19) destaca la nefrotoxicidad. La toxicidad renal aguda es dosis dependiente y está relacionada con la vasoconstricción de la arteriola renal, por el contrario el daño crónico está en relación con la hialinosis progresiva de las arteriolas y la disminución del calibre de las mismas, glomeruloesclerosis y fibrosis túbulo-intersticial. Entre un 5-10% de los pacientes van a necesitar diálisis o trasplante renal.

Pueden aparecer síntomas neurológicos, los más frecuentes: temblor, cefalea, insomnio y parestesias. Con tacrolimus son más frecuentes las afectaciones de la esfera neurológica como temblor (35-56%), parestesias (14-40%), crisis comiciales, insomnio o síntomas visuales.

Los inhibidores de la calcineurina disminuyen la secreción de insulina y dan lugar a cuadros de diabetes mellitus que requieren tratamiento. Son más frecuentes con tacrolimus (33% vs 26%). También alteran el metabolismo de los lípidos, en menor proporción el tacrolimus, con aumento del colesterol y los triglicéridos.

Pueden producir hepatotoxicidad con elevaciones ligeras de transaminasas, más frecuente con ciclosporina, y alteraciones gastrointestinales, en general, más frecuentes con tacrolimus, en particular la diarrea. Otras alteraciones metabólicas son hiperpotasemia e hipomagnesemia. La ciclosporina produce hipertrichosis (15-20%) e hiperplasia gingival.

Aunque por sí mismos no son mutágenos, se han descrito casos de tumores (20,21), particularmente linfomas y alteraciones linfoproliferativas, que se atribuyen al efecto inmunosupresor, igual que el aumento del riesgo para presentar infecciones. No son teratógenos pero su uso durante el embarazo comporta riesgos para el feto como prematuridad, retraso en el crecimiento intrauterino y bajo peso al nacer y para la madre hipertensión y preeclampsia, y con tacrolimus riesgo de diabetes gestacional.

2.2.2.- Antimetabolitos

Ácido micofenólico es el antimetabolito más utilizado en las pautas de inmunosupresión en el trasplante de órgano sólido. El micofenolato de mofetilo (MMF) es un profármaco que se absorbe con facilidad en el tracto gastrointestinal y se hidroliza en el hígado a su forma activa o ácido micofenólico (MPA), inhibidor no competitivo de la inosina monofosfato deshidrogenada (IMPDH), evitando la conversión de inosina monofosfato en guanina monofosfato. Este proceso bloquea la síntesis de novo de las purinas, proceso clave para los linfocitos en fase de proliferación y replicación de DNA, a diferencia de otras células que pueden utilizar otras vías para la síntesis de purinas. Esto hace que el MMF sea un inhibidor específico de la proliferación de los linfocitos, disminuyendo la producción de anticuerpos por parte del linfocito B así como la citotoxicidad del linfocito T (22).

Para su administración se prepara en forma de sales: micofenolato de mofetilo (MMF) que es el 2-morfolinoetiléster del ácido micofenólico, y micofenolato sódico (MPS) que se prepara en comprimidos de liberación retardada con cubierta entérica (23).

Características farmacocinéticas (24): La biodisponibilidad oral aumenta el doble cuando se administra el profármaco micofenolato de mofetilo, cuya absorción

es rápida y prácticamente completa. La sal sódica requiere cubierta entérica y su biodisponibilidad es del 72%. Dosis de 1 g de MMF equivale a 720 mg de MPS.

En la sangre el ácido micofenólico se encuentra en la fracción plasmática, unido a la albúmina (97%). La excreción es fundamentalmente renal en forma de metabolitos, por procesos de secreción tubular activa. El ácido micofenólico no se elimina por hemodiálisis. La fracción de excreción biliar experimenta circulación enterohepática por acción de las glucuronidasas intestinales, y se aprecia un segundo pico en la concentración plasmática a las 6-12 h de su administración.

Los efectos adversos más frecuentes son los gastrointestinales (diarrea, estreñimiento, dispepsia, náuseas, vómitos), que suelen desaparecer reduciendo la dosis; ocasionalmente se han descrito colecistitis, gastritis hemorrágica, íleo, perforación intestinal y pancreatitis. Puede producir leucopenia y sólo de forma excepcional se ha observado pancitopenia o agranulocitosis. La asociación con otros inmunosupresores aumenta el riesgo de neoplasias e infecciones oportunistas por virus, particularmente citomegalovirus, y hongos, fundamentalmente candidiasis. Micofenolato es teratógeno y está contraindicado en el embarazo. Cuando se indique en una mujer en edad fértil, se deberá comprobar que no está embarazada y establecer una pauta de contracepción eficaz.

Interacciones farmacológicas: Los antiácidos reducen la absorción de ambas sales de micofenolato, debiendo distanciarse su administración. La asociación de fármacos mielosupresores, como ganciclovir, potencia el riesgo de leucopenia

Azatioprina, es un derivado de la 6-mercaptopurina que libera 6-MP en los tejidos. Inhibe la síntesis del ADN y frena la proliferación de linfocitos T y B, en respuesta al estímulo antigénico, una vez activados por la IL-2. Los linfocitos T son más sensibles que los B. Es útil en la prevención del rechazo de injertos o de trasplantes de órganos pero no sirve para cortar la reacción una vez que el rechazo está en marcha. Se absorbe bien por vía oral con una biodisponibilidad del 85-90% y un $t_{\text{máx}}$ de 30-60 min. En el organismo se transforma en 6-MP, pero sufre también procesos de desulfuración, metilación por la tiopurin-S-metiltransferasa (TPMT) y oxidación en ácido tioúrico mediante la acción de la xantinaoxidasa. Se elimina una

pequeña parte por el riñón, tanto en forma original como en forma de 6-MP, por lo que la insuficiencia renal también produce acumulación.

El principal efecto secundario de azatioprina es la mielosupresión, en forma de leucopenia, trombopenia o anemia megaloblástica. Se trata de un efecto dosis dependiente que se recupera en unos 7-10 días con la disminución de la dosis. Se han descrito casos de hepatitis, pancreatitis y enfermedad veno-oclusiva. Al igual que el resto de inmunosupresores aumentan el riesgo de infecciones y de neoplasias, particularmente el cáncer de piel, al aumentar la sensibilidad a la exposición solar.

2.2.3.- Antiproliferativos o antagonistas receptor IL2 o mTOR

Son macrólidos de estructura similar a la del tacrolimus, *sirolimus* o *rapamicina* es una molécula liposoluble e hidrófoba, muy inestable en soluciones acuosas; *everolimus* es un derivado del sirolimus. Son fármacos con actividad inmunosupresora y antiproliferativa cuyo mecanismo de acción radica en la capacidad para inhibir la molécula *mTOR* (*mammalian target of rapamycin*). Son una familia de potentes inmunosupresores que inhiben la señal intracelular que regula el crecimiento y división celular. Este mecanismo de acción se basa en el bloqueo m-TOR y la consecuente inhibición de la kinasa p70 S6, que tiene como consecuencia el bloqueo del ciclo celular de las células T, B y células hematopoyéticas en la fase G1

La activación del receptor de la IL-2 o de los receptores de los factores de crecimiento celular pone en marcha la cascada de la fosfatidil-inositol-3-cinasa (PI3K) que conduce a la activación de Akt o proteincinasa B, que directamente activa a mTOR. Una vez activada, mTOR regula proteínas implicadas en la traducción del ARNm, promoviendo la síntesis proteica necesaria para la proliferación celular. La inhibición de la actividad de mTOR bloquea todos estos procesos de traducción, impidiendo que las células progresen de la fase G₁ a la fase S. En linfocitos B inhiben la síntesis de anticuerpos promovida por interleucinas y en células no inmunológicas (fibroblastos, células endoteliales o hepatocitos) inhiben la producción de factores de crecimiento. Everolimus inhibe el crecimiento y la proliferación de células tumorales

que sobreexpresan *mTOR* y ha demostrado eficacia antineoplásica en varios tipos de tumores.

Las diferencias en el mecanismo de acción con respecto a los inhibidores de la calcineurina les confiere un perfil de efectos secundarios diferente, lo que permite la asociación de estos dos grupos de fármacos para potenciar el efecto inmunosupresor.

Características farmacocinéticas: se absorben por vía oral, aunque su biodisponibilidad es baja y variable (25). La absorción intestinal es incompleta, disminuye en presencia de alimentos, y sufren aclaramiento presistémico por metabolismo intestinal y hepático por el CYP3A4 y por ser sustratos de la glucoproteína P. La administración simultánea de ciclosporina aumenta la biodisponibilidad. Se concentran en algunos tejidos (páncreas, riñón, bazo, pulmón, cerebelo), y se ha observado un aumento de la distribución en presencia de ciclosporina. En el hígado son ampliamente metabolizados por CYP3A4, dando lugar a metabolitos inactivos que en su mayor parte se excretan por la bilis y en menor proporción (2,2%) por la orina. El aclaramiento es mayor en niños, que pueden requerir dosis más altas, y disminuye en presencia de enfermedad hepática, en cuyo caso se deberá reducir la dosis.

Los principales efectos secundarios son las alteraciones del perfil lipídico, así como la mielosupresión. La trombocitopenia es un efecto secundario dosis dependiente y desaparece con la disminución de la dosis. Otros efectos son el retraso en la cicatrización de las heridas, mucositis, serositis de repetición con derrame pericárdico y pleural en el postoperatorio inmediato, edemas. Se han descrito algunos casos de neumonitis asociadas a su uso que obligan al uso de corticoides y a la retirada del fármaco. Se puede producir proteinuria en pacientes con insuficiencia renal crónica por lo que no se recomienda su uso si la proteinuria es superior a 800 mg/día.

Debido al efecto antiproliferativo de los *ImTOR*, su uso como inmunosupresor de base, está contraindicado en el trasplante de pulmón, por el riesgo de dehiscencia de la sutura bronquial (26), durante los primeros 3-6 meses post-trasplante. Por

otra parte es precisamente la capacidad antiproliferativa de los *ImTOR* sobre los fibroblastos (27) lo que se considera que puede reducir o retrasar el desarrollo de la bronquiolitis obliterante.

Interacciones: La ciclosporina aumenta la biodisponibilidad oral de estos fármacos, así como sus concentraciones en tejidos. La administración conjunta de ciclosporina y sirolimus aumenta la exposición a ambos fármacos. El tacrolimus, debido a que sus dosis son del orden de 100 veces menores que las de ciclosporina, no presenta este tipo de interacción.

2.2.4.- Anticuerpos monoclonales frente a receptores de IL2

Las principales ventajas frente a los anticuerpos policlonales son que actúan específicamente frente a linfocitos T sin producir linfopenia generalizada, (por lo que tienen menor riesgo de desarrollar infecciones o tumores) y su cómoda administración en dosis únicas.

2.2.4.1.- Basiliximab

Basiliximab bloquea la activación del receptor por la IL-2, lo que supone un freno para la activación de los linfocitos T y B, las células dendríticas, los macrófagos y las células NK, inhibe la respuesta inmunitaria adaptativa y previene la sensibilización frente a los aloantígenos del trasplante. Se administra por vía intravenosa, generalmente una dosis previa al trasplante y una segunda a los 4 días post-trasplante. Por tratarse de una molécula proteica puede desencadenar reacciones de hipersensibilidad así como generar la formación de anticuerpos que podrían contrarrestar la acción del fármaco.

Su uso en el trasplante de pulmón no está claramente perfilado aunque hay algunos estudios que han explorado la utilidad tanto de la timoglobulina (28,29) como del basiliximab (30-32).

2.2.4.2.- Daclizumab

Es igualmente un anti CD25. Ha demostrado disminuir y retrasar el primer episodio de rechazo agudo aunque hay información contradictoria. Entre sus efectos secundarios objetivamos hiper o hipotensión arterial, taquicardias, trombosis, tos, edema pulmonar, derrame pleural, vómitos, diarrea y dolor abdominal.

2.2.4.3.- Alentuzumab

Se trata de un anti-CD52 existente en la superficie de todas las células del sistema inmune que provoca la lisis de linfocitos T, linfocitos B, monocitos y macrófagos. Se asocia a mayor riesgo de infecciones, citopenias e incluso reacciones anafilácticas de forma similar a lo descrito con los anticuerpos policlonales (33). Su administración es intravenosa de forma lenta tras premedicar al paciente.

2.2.5.- Corticoides

Los corticoides son uno de los principales pilares de la inmunosupresión en el tratamiento de inducción, mantenimiento durante los primeros años post-trasplante y durante los episodios de rechazo. Tienen un efecto inmunosupresor potente e inespecífico que afecta a todos los leucocitos. Atraviesan libremente la membrana celular y se unen a receptores citoplasmáticos formando un complejo que se trasloca al núcleo donde altera la transcripción de genes implicados en la respuesta inmune e inflamatoria. Afecta al número, distribución y función de linfocitos B, T, granulocitos, macrófagos, monocitos y células endoteliales. Modifican también la expresión de citoquinas, factores de crecimiento, ligando CD-40, moléculas de adhesión, factores quimiotácticos y enzimas proteolíticas y lipolíticas.

Los esteroides son muy importantes en la inducción de tolerancia inmunológica. Son administrados de manera endovenosa y a altas dosis en la inducción anestésica y en el post-operatorio inmediato, para luego ir reduciéndose paulatinamente.

El gran problema de los corticoides son sus efectos secundarios: hipertensión arterial, diabetes, hipercolesterolemia, retención hidrosalina, retardo de crecimiento,

osteopenia y osteoporosis, nerviosismo, labilidad emocional, cataratas, hirsutismo, miopatía proximal, acné, fragilidad capilar, aumento de peso y obesidad central (34).

3.- INFECCIONES EN TRASPLANTE PULMONAR

Las complicaciones infecciosas son frecuentes en los pacientes trasplantados de pulmón, siendo una de las causas más importantes de mortalidad tanto temprana como tardía. Las localizaciones más frecuentes de infección en el post-trasplante inmediato son el pulmón y la cavidad torácica, ya que la integridad de la pleura visceral no se recupera y el mediastino, como espacio protegido deja de existir al propiciarse una comunicación entre los espacios pleurales (35). En el trasplante de pulmón hay una serie de factores predisponentes específicos para la neumonía bacteriana: la isquemia, el no restablecimiento de drenaje linfático ni inervación, la presencia de anastomosis bronquiales, la ausencia de reflejo tusígeno y el contacto con el exterior a través de la vía aérea. Actualmente, las estrategias de profilaxis han reducido la incidencia y han cambiado el tiempo de aparición de infecciones causadas por diferentes microorganismos, fundamentalmente de tipo vírico y fúngico, después del trasplante pulmonar (36).

En la práctica clínica, la infección bacteriana es la complicación más frecuente de un receptor de un trasplante de pulmón (37). El microorganismo causante más frecuente es *Pseudomonas aeruginosa*, seguida por *Staphylococcus aureus*.

Por otro lado, las complicaciones infecciosas de origen vírico tienen como agente patógeno causante más común el citomegalovirus (CMV). Aún con medidas preventivas, en un tercio de los trasplantados pulmonares que tienen factores de riesgo para desarrollar una infección por CMV, esta va a aparecer durante los primeros 18 meses (38).

3.1.- Infecciones bacterianas

Después de la introducción rutinaria de estrategias de prevención después del trasplante, la incidencia de infecciones bacterianas ha cambiado durante las últimas décadas (34,39). En estudios recientes se aíslan microorganismos de origen

bacteriano hasta en el 80% de los pacientes trasplantados de pulmón (37,39,40).

Merece la pena comentar el estudio realizado por la Red de Estudio de Infección en el Trasplante (RESITRA) que evaluó 85 episodios de neumonía en 236 trasplantados pulmonares (con una incidencia de 72 episodios por 100 pacientes/año). La neumonía bacteriana (82,7%) fue más frecuente que la fúngica (14%) y la vírica (10,4%). La neumonía bacteriana fue causada por bacilos gramnegativos en un 59,9% de los casos (*Pseudomona aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*) y por cocos gram positivos en un 14% (*Staphylococcus aureus*)(37). El mayor riesgo de neumonía bacteriana post-operatoria aparece en el primer mes post-trasplante y se reduce a partir del sexto mes.

Un porcentaje significativo de estas están originadas en el pulmón del donante (41). La aparición tardía de neumonía bacteriana y la infección crónica por *Pseudomonas aeruginosa* se han asociado a la disfunción crónica del injerto por bronquiolitis obliterante (BOS) (39, 42).

3.1.1.- Pseudomonas aeruginosa

Los pacientes trasplantados con fibrosis quística (FQ) tienen mayor susceptibilidad a una infección por *P. aeruginosa* comparados con trasplantados sin FQ (43). En ello parece tener una gran importancia la presencia de posibles reservorios en los senos nasales. La infección tardía producida por esta bacteria y su colonización de las vías aéreas está asociada con BOS (44).

3.1.2.- Burkholderia cepacia

El complejo *Burkholderia cepacia* como infección puede dar importante clínica en los pacientes con FQ antes del trasplante (45).

Este germen puede causar infecciones invasivas multirresistentes en pacientes con FQ y está relacionado con una mortalidad del 50% pre-trasplante. *Burkholderia cenocepacia* es el subtipo más frecuentemente aislado en todo el mundo y está asociado con una elevada mortalidad temprana post-trasplante. Sin embargo diferentes estudios han sugerido que este aumento de mortalidad post-trasplante

está asociado sobre todo con *B. cenocepacia* (genomovar III) pero no con *B. multivorans* (genomovar II) u otros genomovares (46)

3.1.3.- Infecciones por micobacterias

La infección con *M. tuberculosis* puede ocurrir debido a una reactivación del patógeno en el pulmón nativo después de un trasplante de pulmón unilateral, por transmisión por parte del nuevo injerto o por primoinfección después del trasplante pulmonar.

Las micobacterias no tuberculosas (MNT) son también colonizadoras frecuentes de candidatos para trasplante pulmonar (47). Estudios anteriores encontraron una prevalencia del 3,4% de MNT en trasplantados de pulmón que estaba correlacionada con el aislamiento previo al trasplante (48). Actualmente, *Mycobacterium abscessus* ha despertado especial preocupación debido a las escasas opciones de tratamiento existentes y a la elevada tasa de recurrencia de infección por este patógeno. Un estudio con cuatro casos de infección por *M. abscessus* mostró la importancia de erradicar el patógeno previamente al trasplante (49). En general, son muchos los grupos reticentes a la inclusión de estos pacientes en las listas de espera.

3.2.- Infecciones virales

3.2.1.-Citomegalovirus (CMV) y otros herpes virus humanos

La segunda causa más frecuente de infección, después de la bacteriana en la infección por CMV (50). El citomegalovirus (CMV) es una causa importante de morbilidad y mortalidad en los receptores de trasplante pulmonar.

La infección por CMV es definida como evidencia de replicación por CMV independientemente de síntomas y signos.

La enfermedad por CMV se define como una evidencia de infección CMV con síntomas o signos que se expresan por un síndrome viral con fiebre, malestar, leucopenia y trombopenia o como enfermedad invasiva en los tejidos (neumonitis, gastroenteritis, etc).

La infección tiene lugar durante el primer año post-trasplante, pero puede diagnosticarse hasta 2 años después. El CMV tiene la capacidad de permanecer como infección latente de larga duración en el huésped con posibilidad de reactivación. Los pacientes que tienen mayor riesgo de padecer la infección son aquellos receptores CMV negativos que reciben un órgano donante CMV positivo. Existe también un incremento del riesgo cuando se administran tratamientos antilinfocíticos o esteroides a altas dosis en casos de rechazo agudo (51).

En el trasplante de pulmón, después del síndrome viral, la enfermedad por CMV más frecuente es la neumonitis. Las técnicas de diagnóstico más comunes son la antigenemia pp65 o la detección de DNA mediante PCR en tiempo real aunque, como diagnóstico definitivo, en algunos casos se requiere demostrar la presencia de cuerpos virales de inclusión en biopsias de pulmón o lavados broncoalveolares (BAL) (52). La infección por CMV pudiera ser un factor de riesgo para el posterior desarrollo del rechazo crónico (53).

Todos los trasplantes pulmonares con enfermedad severa requieren terapia antiviral con ganciclovir ev a dosis de 5 mg/kg/12 horas con ajuste de dosis para la insuficiencia renal. Como tratamiento asociado se puede añadir Inmunoglobulinas anti-CMV.

La introducción de estrategias preventiva ha reducido la incidencia de neumonitis causada por CMV a solo 5 casos de cada 100 trasplantados de pulmón por año. Debido a esta estrategia, se ha conseguido retrasar la aparición de la infección-enfermedad por CMV en los pacientes, pero esto ha provocado la aparición de cepas de CMV resistentes a tratamientos anti-virales (54). Estas muestran dos genotipos mayoritarios, UL 97 y UL 54. Diferentes mutaciones en estas regiones conllevan a una mayor o menor resistencia a los tratamientos habituales.

3.2.2.- Virus respiratorios adquiridos en la comunidad (CARV)

Existen pocos estudios que evalúen la incidencia de los virus diferentes al herpes que pueden causar infecciones respiratorias. Los virus más frecuentemente descritos son los picornavirus, los ortomixovirus, los coronavirus, los paramoxivirus

y los adenovirus. La presentación clínica puede ir desde leves síntomas hasta una neumonía grave. La gravedad de la infección depende del tipo de virus en concreto. Por ejemplo, en las infecciones del injerto causadas por adenovirus, se han descrito tasas de mortalidad elevadas (55). Por otro lado, la infección por CARV también ha sido asociada con la aparición tanto de rechazo agudo como crónico (56).

3.3.- Infecciones fúngicas

El riesgo de infección fúngica invasiva (IFI) después del trasplante es significativo, especialmente por hongos filamentosos y, en concreto, por *Aspergillus* spp.

3.3.1.- *Aspergillus* spp

La incidencia de aspergilosis invasiva (AI) en el trasplante pulmonar es la más elevada entre los receptores de trasplante de órganos sólidos (TOS) y se sitúa entre el 4 y el 23,3%. No obstante, un estudio realizado por RESITRA confirmó una incidencia, con profilaxis, del 3,9 % entre los años 2003-2005 (57). Las especies más comunes son *Aspergillus fumigatus* (91%), *Aspergillus flavus* y *Aspergillus niger* (2%).

Las infecciones por *Aspergillus* se pueden clasificar en infecciones del árbol traqueobronquial, neumonía invasiva o infección diseminada.

Es característica de los trasplantados pulmonares la enfermedad traqueobronquial en forma de traqueobronquitis simple o invasiva en sus formas ulcerativa o nodular. También puede afectar a la anastomosis bronquial con riesgo de dehiscencia de la misma. La mortalidad de la AI en el trasplante pulmonar depende de la presentación clínica. Los pacientes que padecen una traqueobronquitis tienen una mortalidad alrededor del 25% mientras que entre los que sufren una enfermedad pulmonar invasiva, es del 67 al 82%, por ello, el diagnóstico temprano y, especialmente la prevención, es esencial.

El diagnóstico de este tipo de infecciones es difícil ya que la detección en pacientes con AI es poco sensible. Aunque el diagnóstico definitivo de Aspergilosis pulmonar invasiva requiere una biopsia demostrando invasión tisular, esto no es

siempre necesario. Se asume diagnóstico de presunción de AI por combinación de tomografía axial computarizada en combinación con tinciones y cultivos efectuados por broncoscopia. Algunos métodos de diagnóstico como la detección de galactomanano en el BAL han mostrado una sensibilidad del 60% y una especificidad del 98% (58).

La detección de galactomanano en suero tiene una baja sensibilidad y especificidad por lo que no sirve para el diagnóstico, ni para valorar la evolución, a diferencia del trasplante de médula ósea.

3.3.2.- Candida spp

La mayoría de las infecciones por *Candida* spp. acontecen en los dos primeros meses postrasplante y están relacionadas con un ingreso prolongado en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y suelen presentarse como una candidemia.

3.3.3.- Otros hongos filamentosos

Hongos Zygomycetos como *Rhizopus*, *Rhizomucor*, *Mucor* y *Absidia*. Causan la zigomicosis. Es una infección oportunista que afecta fundamentalmente a pacientes con diabetes mellitas y suele tener una evolución rápida y de mal pronóstico. Se han descrito afectación rinocerebral, pulmonar, gastrointestinal, cutánea, cerebral o diseminada. La mortalidad puede llegar a un 50%. Todos los casos de *exitus* fueron debidos a la diseminación de la infección o infecciones rino-cerebrales (59).

Scedosporium spp, hongo filamentosos, pueden colonizar las vías aéreas, penetrar a través de heridas cutáneas y causar infecciones diseminadas en periodos de inmunosupresión aumentada y neutropenia.

La mortalidad suele ser baja incluso en infecciones diseminadas, pero este tipo de hongos son difíciles de erradicar. Por ejemplo, *Scedosporium prolificans* es resistente a todos los fármacos antifúngicos conocidos (60).

3.4.- Profilaxis en trasplante pulmonar

3.4.1.- Profilaxis antibiótica precirugía

Lo habitual es iniciar una pauta que tenga en cuenta los aislamientos tanto en donante como en receptor (61). Si no existen aislamientos la mayoría de los grupos utilizan piperacilina-tazobactam o un carbapenem (62,63) que se mantienen durante 10-14 días. En la infección por *Pseudomona* se utilizarán dos fármacos antipseudomona de diferentes familias, incluso puede ser necesario colimicina o tobramicina inhalada (64). Si se aíslan cocos positivos tanto en donante como en receptor, deben utilizarse antibióticos que cubran el *Staphylococcus aureus meticilin resistente*.

3.4.2.- Profilaxis postrasplante

3.4.2.1.- Profilaxis bacteriana

Se mantendrá durante 14 días. En caso de persistir post-trasplante la colonización por *Pseudomonas* se mantendrá la profilaxis con tobramicina o colimicina nebulizada mientras se demuestre colonización.

3.4.2.2.- Profilaxis vírica

Citomegalovirus (CMV)

Se utiliza profilaxis universal durante 6 meses en todos los casos excepto cuando coinciden receptores y donante serológicamente negativos (R-/D-) (65, 66,67). El empleo hace años de profilaxis demostró una reducción del 50% en la incidencia de infecciones por CMV (67). La utilización de valganciclovir oral (con buena absorción oral frente al ganciclovir), permite profilaxis de larga duración . Los estudios comparando el beneficio de pautas cortas de profilaxis (3 meses) frente a pautas más largas de 6 meses (68-70) han mostrado menor incidencia de infección por CMV con las pautas largas y menor número de rechazos crónicos. (65)

Sin embargo, el empleo de valganciclovir oral, se asocia a efectos secundarios como insuficiencia renal y leucopenia. En general se tiende a mantener 6 meses, ajustando la dosis según la función renal. Una vez suspendida la profilaxis, se debe mantener una estrecha vigilancia de la replicación vírica del CMV, profilaxis conocida como tratamiento anticipado mediante la monitorización, al menos mensual o bimensual, de antigenemia para CMV en sangre y la carga vírica mediante PCR (67).

3.4.2.3.- Profilaxis fúngica

La mayoría de los grupos opta por una profilaxis nebulizada con anfotericina liposomal o anfotericina complejo lipídico iniciadas desde el primer día postrasplante y mantenidas a largo plazo (en algunos programas de trasplante se opta por su suspensión a los 6 meses y en otros se mantiene de por vida). También es posible el uso de azoles orales, especialmente voriconazol (71), asociado a importantes efectos secundarios (hepatotoxicidad y neurotoxicidad), sobre todo los derivados de incrementar los niveles de tacrolimus o ciclosporina.

3.4.2.4.- Profilaxis del *Pneumocystis jiroveci*

Se realiza con trimetoprim- sulfametoxazol que se mantiene de por vida (72).

4.- INMUNIDAD HUMORAL Y TRASPLANTE PULMONAR

Pocos estudios han documentado las alteraciones de la inmunidad humoral que se presentan durante el periodo post-TP y que podrían estar en relación con la prevalencia de procesos infecciosos potencialmente graves.

Goldfarb y cols. analizaron la asociación entre hipogammaglobulinemia IgG y complicación infecciosa en un grupo de 72 pacientes sometidos a TP. Los pacientes con niveles menores de 600 mg/dl de IgG en el periodo post-TP tuvieron mayor frecuencia de infecciones. Los pacientes con cifras menores a 400 mg/dl, tuvieron también mayor incidencia de infecciones incluyendo neumonía, bacteriemia, enfermedad por CMV invasiva tisular, aspergilosis invasiva e infección por hongos.

La presencia de niveles menores de 400 mg/dl se asoció a mayor riesgo de infección en el análisis de supervivencia (73).

En un estudio retrospectivo de 111 pacientes que tenían determinaciones hechas de inmunoglobulinas séricas, Yamani y colaboradores (cols.) describieron que el 10% de los pacientes desarrollaron una hipogammaglobulinemia severa (IgG <350 mg/dl) en el periodo post-TC y tuvieron mayor riesgo de infección (74).

Diversos estudios realizados por el grupo de Inmunología del Hospital Gregorio Marañón de carácter retrospectivo y prospectivo en trasplante cardiaco pusieron de manifiesto que niveles reducidos de IgG y Complemento se asociaban a un mayor número de infecciones post-TC que requerían tratamiento antibiótico endovenoso (75-80).

4.1.- Monitorización inmunológica en pacientes trasplantados

Para evitar episodios de rechazo del injerto y complicaciones derivadas del tratamiento inmunosupresor es necesario establecer una oportuna monitorización inmunológica. Pocos trabajos han investigado el posible poder predictivo de marcadores de la inmunidad humoral que puedan ser útiles para identificar el riesgo de desarrollar infecciones en pacientes inmunosuprimidos (81), a diferencia de los muchos focalizados en el estudio de marcadores inmunológicos de predicción del rechazo (82). La monitorización de alteraciones de la inmunidad humoral y celular es utilizada frecuentemente en otros modelos humanos de inmunodeficiencia primaria o secundaria, así como también en la evaluación de la reconstitución inmunológica tras el trasplante de médula ósea, pero no suele utilizarse en el contexto del trasplante de órganos sólidos. Por tanto, resulta paradójico que, reconociéndose el problema que significa la presencia de infecciones post-TP, existan muy pocos trabajos que estudien el estado de inmunocompetencia de estos pacientes a lo largo del tiempo. Actualmente la modificación de los protocolos de inmunosupresión y la introducción de profilaxis antimicrobiana en ausencia de infección se realiza sobre la base de tres determinaciones:

- 1.- Alteraciones en parámetros hematológicos.

2.- Reacción de hipersensibilidad retardada de células T contra antígenos de *Mycobacterium tuberculosis*.

3.- Evaluación serológica de la presencia de anticuerpos IgG anti-CMV en donante y receptor.

La falta de marcadores inmunológicos de predicción de infección se debe en parte a que los estudios evaluando la inmunocompetencia antes y después del trasplante son escasos (83-85). A esto hay que añadir la dificultad que supone la identificación de grupos de control apropiados para comparar las variables analizadas. Se asume el estado de inmunocompetencia en el pre-TP y de inmunosupresión post-TP, pero en la actualidad no se realiza una evaluación objetiva de los parámetros inmunológicos. Por todo ello sería de mucha utilidad, no solo la identificación de marcadores humorales, tanto de la inmunidad innata como de la específica, sino también la validación del valor predictivo de dichos marcadores en el contexto clínico del trasplante. Esto permitiría el diagnóstico precoz y tratamiento oportuno de las patologías asociadas.

4.2.- Parámetros de la inmunidad humoral adquirida: Inmunoglobulinas séricas, subclases de IgG y anticuerpos específicos

La hipogammaglobulinemia se clasifica según los valores de IgG como leve (500-700mg/dl), moderada (350-500 mg/dl) o severa (<350 mg/dl) (83). Estudios realizados en trasplantados cardiacos mostraron un mayor riesgo de desarrollar infecciones cuando los niveles de IgG e IgG1 pre-trasplante eran menores de 1055 mg/dl y 695 mg/dl respectivamente, así como valores de IgG post-trasplante menores de 589 mg/dl (76). En otro trabajo del mismo grupo se constató que valores de IgG pre (< 1140 mg/dl) y post-trasplante (<679mg/dl) se asociaban también a un mayor riesgo de infección (85). Ambos estudios mostraban un valor predictivo de la Ig G basal, lo que haría posible un tratamiento precoz. La hipogammaglobulinemia severa post-trasplante también fue descrita como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de episodios de diarrea por *Clostridium difficile* (84).

En el trasplante de pulmón se ha estudiado el posible papel de la hipogammaglobulinemia moderada en el desarrollo de neumonías, bacteriemias y enfermedad invasiva por CMV (85-86).

La determinación de niveles de anticuerpos específicos ofrece información de la capacidad de respuesta a un patógeno determinado, por lo que se valoran también como posibles marcadores de riesgo. Este sería el caso de anticuerpos anti-neumococo (anti-PN) cuyos niveles disminuyen de forma progresiva durante el primer año de trasplante, a pesar de que los pacientes son vacunados de forma profiláctica antes de recibir inmunosupresión (86).

4.3.- Parámetros de inmunidad humoral innata: Factores del complemento

Los componentes humorales de la inmunidad innata juegan un importante papel en la defensa inicial contra agentes infecciosos. En TC se ha observado que los niveles de C3 y C4 disminuyen tras el trasplante (87). En la cohorte descrita por el grupo del Gregorio Marañón se observó que aquellos pacientes con valores de C3 bajos al mes post-trasplante presentaban más complicaciones infecciosas, tendencia que también se pudo comprobar en el trasplante hepático (88).

4.4.- Factor activador de la célula B (BAFF)

El factor activador de célula B perteneciente a la familia del TNF (BAFF) es una proteína que ejerce importantes funciones reguladoras en la supervivencia, maduración y diferenciación de células B, así como en el desarrollo de órganos linfoides, a través de su interacción con distintos receptores (89).

La sobreproducción y la distribución sistémica de BAFF en modelos murinos y en algunos pacientes con enfermedades autoinmunes apoyan el papel de este factor en autoinmunidad, que sugiere un papel importante de esta molécula en la estimulación de las células T y B durante la enfermedad autoinmune. Los incrementos iniciales en los niveles de BAFF pueden ser generados por células del sistema inmunológico innato en respuesta a inflamación e infección. Dos trabajos

recientes ponen de manifiesto la complejidad del mecanismo de acción (90-91).

En el campo del trasplante Banham y cols demostraron tras analizar niveles séricos de BAFF en 32 pacientes trasplantados renales con incompatibilidad de anticuerpos, que la elevación de BAFF previo al trasplante estaba asociada a un aumento en el riesgo de rechazo mediado por anticuerpos (92).

II. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

II.- JUSTIFICACION DEL ESTUDIO

Anualmente se realizan en el mundo 3700 trasplantes pulmonares según el registro internacional de la Sociedad Internacional de Trasplante Cardíaco y Pulmonar (ISHLT). España contribuyó con 262 trasplantes en 2014 y 294 trasplantes en 2015. El Hospital Universitario Marqués de Valdecilla realizó 48 trasplantes pulmonares en 2015, configurándose como el segundo centro trasplantador de pulmón de nuestro país.

Se estima que el coste de cada trasplante pulmonar en España sobrepasa los 60.000 euros, siendo uno de los procedimientos con mayor complejidad (GRD de 30.54).

En ediciones recientes del registro de trasplante pulmonar de ISHLT, la infección respiratoria es la segunda causa de mortalidad en el primer mes (20,2%) y la primera causa durante el primer año (32%), debido fundamentalmente a las altas necesidades de inmunosupresión que este órgano requiere para evitar el rechazo tanto agudo como crónico. La infección bacteriana es la complicación más frecuente (35-66%). La segunda causa es la infección por CMV.

Resulta paradójico que, reconociéndose el problema que significa la presencia de infecciones post-trasplante pulmonar, existan muy pocos trabajos que estudien el estado de inmunocompetencia de los pacientes. En una revisión bibliográfica en la base *Medline* (sin limitación de tiempo) utilizando los descriptores "*lung, infection* y *transplantation*" se obtienen 5354 trabajos (búsqueda 07.01.2016). Sin embargo, cuando se añade, por ejemplo, el término "*hypogammaglobulinemia*" (alteración inmunológica fácilmente evaluable que predispone a infecciones de distinto tipo) tan sólo aparecen 13 trabajos indexados específicamente relacionados con el tema.

No existen trabajos que describan las alteraciones que se producen en los biomarcadores evaluados en esta tesis, en el contexto de la inmunosupresión que se utiliza actualmente.

Otros aspectos originales del proyecto desarrollado incluyen: la inclusión de determinación cuantitativa y prospectiva de anticuerpos específicos anti-CMV, del

estudio de diferentes isotipos de anticuerpos anti neumococo IgG, IgA e IgM y la determinación de BAFF en el estudio pre-trasplante no habiendo ningún trabajo publicado a la fecha en trasplante pulmonar describiendo la cinética y la correlación de infecciones con alteraciones de estos biomarcadores. Adicionalmente se analiza el potencial rol de BAFF como biomarcador de otra de las complicaciones del trasplante pulmonar, como es el rechazo agudo.

III. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1. HIPÓTESIS

1.1. En el Trasplante Pulmonar, la terapia inmunosupresora genera alteraciones cuantitativas de la inmunidad humoral relacionadas con inmunodeficiencia.

1.2. La determinación de inmunoproteínas como biomarcadores de la respuesta inmune frente a agentes infecciosos permite la identificación precoz de pacientes trasplantados de pulmón con mayor riesgo de presentar infecciones graves.

2. OBJETIVOS GENERALES

2.1. Evaluar el estado de inmunocompetencia humoral de los pacientes antes y después del trasplante de pulmón.

2.2. Identificar marcadores inmunológicos de inmunidad humoral como factores de riesgo de desarrollo de infecciones en trasplante de pulmón.

3 OBJETIVOS ESPECIFICOS

3.1. Cuantificar los niveles de distintos parámetros de la inmunidad humoral en distintos tiempos de observación antes y después del trasplante de pulmón.

3.2. Medir el nivel basal (pre-trasplante) y mantenimiento de niveles post trasplante de anticuerpos anti-antígenos polisacáridos T-independientes (polisacárido de neumococo) antes y después del trasplante de pulmón.

3.3. Cuantificar el nivel basal y mantenimiento de niveles post trasplante de anticuerpos anti-CMV.

3.4. Cuantificar el nivel basal del factor de activación de linfocitos B, BAFF, en pacientes sometidos a trasplante de pulmón.

3.5. Establecer la asociación existente entre las distintas alteraciones cuantitativas de la inmunidad humoral en distintos tiempos antes y después del trasplante de pulmón y el desarrollo de eventos infecciosos en el periodo post-trasplante de pulmón.

3.6. Establecer la relación de los niveles basales de BAFF con el desarrollo de rechazo agudo en una población de pacientes trasplantados pulmonares.

3.7. Establecer la correlación existente entre distintos centros de los biomarcadores más frecuentemente disponibles en la rutina (IgG, C3 y C4).

IV. PACIENTES Y METODOLOGÍA

1.- SUJETOS DE ESTUDIO

Los aspectos ético-legales planteados por el presente estudio fueron sometidos a la aprobación del Comité de Ética e Investigación Clínica (CEIC) del Hospital General Universitario Gregorio Marañón (HUGMM), y refrendados por los CEIC del resto de Hospitales participantes, que aprobaron su participación.

De igual manera, a todos los pacientes se les solicitó un consentimiento informado para participar en el estudio y para que los datos obtenidos puedan ser publicados.

El proyecto se plantea como un estudio multicéntrico observacional prospectivo para la determinación de inmunoproteínas como biomarcadores de la respuesta inmune y su asociación a un mayor riesgo de infecciones graves en pacientes trasplantados pulmonares.

Para ello se evaluaron preliminarmente 123 potenciales candidatos a trasplante pulmonar como posibles participantes en el estudio. De estos pacientes se incluyeron en el estudio 110 pacientes en lista de espera para trasplante pulmonar. De estos pacientes 88 fueron sometidos a trasplante entre Enero de 2009 y Junio de 2011 procedentes de distintas Unidades de Trasplante Pulmonar de España incluyendo: Hospital Universitario Puerta de Hierro (Madrid) [Centro 1], Hospital del Valle de Hebrón (Barcelona) [Centro 2], Hospital Universitario la Fe (Valencia) [Centro 3], Hospital Universitario Doce de Octubre (Madrid) [Centro 4], Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (Santander) [Centro 5].

Se excluyeron del estudio a aquellos pacientes que presentaban inmunodeficiencia primaria conocida previa al trasplante o que hubieran recibido inmunoglobulinas intravenosas antes del trasplante. Las características clínicas y demográficas de los pacientes se resumen en la tabla 1.

Las muestras del punto basal fueron obtenidas cuando el paciente entró en lista de espera de trasplante, o en el periodo inmediatamente antes del trasplante (T0), a los 7 días de realizado el trasplante (T7) y a los 30 días (T30).

En las Tablas 1 y 2 se presentan las características clínicas y demográficas de

los pacientes trasplantados pulmonares evaluados en el estudio prospectivo.

Todos los pacientes recibieron tratamiento inmunosupresor de mantenimiento con triple terapia (tacrolimus o ciclosporina, micofenolato y esteroides).

Los pacientes de dos centros, el Hospital 12 de Octubre de Madrid y Puerta de Hierro de Madrid, recibieron tratamiento de inducción con basiliximab 20 mg los días 1 y 4 post-trasplante.

La profilaxis antibacteriana se realizó con piperacilina-tazobactam 4g/8 horas o un carbapenem. La profilaxis antifúngica se realizó con anfotericina B liposomal (25 mg/48 horas nebulizado) o complejo lipídico nebulizada (10 mg/48 horas nebulizado).

La profilaxis anti-CMV se realizó con ganciclovir ev (5 mg/kg/día) durante 14 días para luego continuar con valganciclovir oral (900 mg/24 horas) hasta finalizar los 6 meses. En el caso de pacientes de alto riesgo se administró Ig CMV hiperinmune. Para *Pneumocystis jirovecii* se utiliza trimetoprim-sulfometoxazol oral (80/400 mg/24 horas).

2.- OBTENCIÓN DE MUESTRAS SANGUÍNEAS

Muestra de suero: Se obtuvieron al mismo tiempo de la extracción de las muestras por protocolo clínico, evitando así extracciones extraordinarias tal como lo contempla el consentimiento informado.

Se obtuvo sangre periférica en un tubo seco sin anticoagulante de 4 ml. Una vez separado el suero se guardó una alícuota de 500 microlitros a –20 o –70°C. Todos los centros participantes enviaron estas alícuotas de suero al centro coordinador, Servicio de Inmunología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón (HGUGM) de Madrid, donde se testaron todos los parámetros inmunológicos incluidos en esta tesis. El laboratorio de Inmunología de este centro está acreditado por norma 15189 de ENAC, la cual controla los procesos de las fases analíticas y la calidad del dato analítico.

En algunos centros participantes, los parámetros séricos inmunológicos se determinaron en los respectivos laboratorios de inmunología de rutina hospitalaria,

incluyendo: Inmunoglobulina G (IgG); Inmunoglobulina A (IgA), Inmunoglobulina M (IgM), factores del complemento C3 (C3) y C4 (C4).

En el laboratorio del HGUGM se realizó una nueva determinación de las pruebas mencionadas para un estudio de correlación en un grupo aleatorio de muestras y además se procesaron los test de ELISA cuantitativos para anticuerpos específicos anti-polisacárido de neumococo (anti-PN IgG, IgA, IgM), anti-citomegalovirus (anti-CMV IgG) y de BAFF en suero (ELISA).

3. TÉCNICAS DE LABORATORIO UTILIZADAS EN ESTA TESIS

3.1. Nefelometría

Se utilizó esta técnica para el estudios de los siguientes parámetros: IgG, IgA, IgM, C3 y C4.

La nefelometría es un procedimiento analítico que se basa en la dispersión de la radiación que atraviesan las partículas de materia (analitos). Cuando la luz atraviesa un medio transparente en el que existe una suspensión de partículas sólidas, se dispersa en todas direcciones y como consecuencia se observa turbia. La dispersión no supone la pérdida neta de potencia radiante, solo es afectada la dirección de la propagación, porque la intensidad de la radiación es la misma en cualquier ángulo. La intensidad depende de: el número de partículas suspendidas (p.e. moléculas de IgG o C3 en complejo con el reactivo), su tamaño, su forma, los índices refractivos de la partícula y del medio dispersante, y la longitud de onda de la radiación dispersada.

En el procedimiento generalmente se consideran 3 factores:

- La concentración: cuanto mayor sea el número de partículas, mayor es la dispersión.
- Tamaño de la partícula: factores como el pH, la velocidad y orden de la mezcla, concentración de los reactivos, duración del estado de reposo y la fuerza iónica.
- Longitud de onda: generalmente las muestras se iluminan con luz blanca, pero si están coloreadas, se debe escoger una porción del espectro electromagnético en la que la absorción del medio se reduzca al mínimo.

3.2. ELISA

3.2.1. ELISA cuantitativo anti-CMV

Se realizó un ensayo inmunoenzimático indirecto para el reconocimiento cualitativo y la determinación cuantitativa de los anticuerpos IgG contra el citomegalovirus en suero de pacientes y controles (Enzygnost-CMV-IgG; Dade Behring, Marburg, Alemania).

Para ello se utilizaron placas de microtitulación de 96 pocillos recubiertas con antígenos inactivados derivados de fibroblastos humanos infectados con CMV. Las muestras de suero, así como la solución de referencia anti-CMV P/N, fueron prediluidas en proporción 1+20 con tampón para muestras coloreado (Tris/HCL 0.3 M, 0.1% Tween 20). En cada uno de los pocillos se añadieron 200 μ L de tampón para muestras sin colorear y 20 μ L de muestra prediluida, para una dilución final del suero de 1+200. La placa se incubó durante 1 hora a 37°C. Concluida la incubación se realizaron 4 lavados con solución de lavado y se añadió 100 μ L de conjugado anti- IgG humana-peroxidasa, prediluido 1+50 en tampón microbiológico para conjugado, incubando en iguales condiciones. Antes de la adición del sustrato las placas fueron lavadas 4 veces y finalmente se agregó a cada pocillo 100 μ L de cromógeno TMB diluido 1+10 en tampón sustrato (kit de reactivos). Inmediatamente después de finalizar la distribución del sustrato, se incubó 30 minutos en oscuridad y temperatura ambiente. La reacción se detuvo con 100 μ L de solución de parada (H₂SO₄ 2.5 N) y la absorbancia se leyó en un espectrofotómetro SEAC Sirio S (RADIM) a una longitud de onda de 450 nm.

Se utilizó como control positivo la solución de referencia anti-CMV P/N y como control negativo pocillos que no fueron recubiertos con antígenos CMV. Para la valoración cualitativa se utilizaron los siguientes criterios:

Anti-CMV/IgG negativo: delta de la Absorbancia (dA) <0.100

Anti-CMV/IgG positivo: dA>0.200; donde dA es la diferencia de señal antígeno CMV positivo menos la señal obtenida de la misma muestra con el control negativo. Las muestras que presentaron una actividad de anticuerpo IgG positiva se

valoraron cuantitativamente con ayuda del método α (hoja Excel proporcionada por el fabricante) siguiendo la fórmula:

$\text{Log}_{10} \text{ Valor cuantitativo (título)} = \alpha \times dA^{\beta}$ donde las constantes α y β dependen del lote de reactivos y vienen dadas por la casa comercial.

Al no existir valores normales como datos de referencia, los títulos de anticuerpos se analizaron en la cinética longitudinal de cada paciente y en comparación con controles en análisis transversal.

3.2.2. ELISA cuantitativo anti-polisacárido de neumococo (Anti-PN), isotipos IgG, IgA, IgM.

Se utilizaron placas de ELISA comercializadas para el isotipo IgG (Binding Site, Birmingham). En la placa hay antígeno de los 23 serotipos de *Streptococcus pneumoniae* coincidentes con los antígenos incluidos en las vacunas de polisacárido de neumococo que se administraron a los pacientes durante el periodo pre-trasplante, generalmente antes de la realización del estudio inmunológico.

Los isotipos IgG e IgA se testaron mediante modificación de la técnica de ELISA. El laboratorio coordinador del HGUGM recibió placas no comercializadas para la realización de este estudio como parte del proyecto FIS081430 y FIS 1101323. En la actualidad estas placas ya se encuentran comercializadas.

4. TIEMPOS DE RECOGIDA DE MUESTRAS

4.1. Pre-trasplante: en el momento de inclusión del paciente en lista de espera o en el protocolo pre-trasplante.

4.2. Post-trasplante: los días 7 y 30, conjuntamente con las revisiones clínicas correspondientes. Los niveles de BAFF se estudiarán a nivel basal.

5. DEFINICIÓN DE EVENTO INFECCIOSO:

En esta tesis doctoral se hace énfasis en eventos infecciosos graves. Por ello los eventos infecciosos analizados son los siguientes:

5.1. Infección oportunista producida por citomegalovirus o fúngica invasiva, ocurrida durante los seis primeros meses post-trasplante, que requiere la administración tratamiento antimicrobiano específico por vía endovenosa.

5.2. Toda infección grave definida como evento infeccioso, ocurrida durante los seis primeros meses post-trasplante, que requiere la administración de tratamiento antimicrobiano específico por vía endovenosa. Cada paciente que haya tenido al menos un evento de este tipo se describirá como paciente que ha desarrollado una infección grave.

No se incluyeron infecciones asociadas a catéter intravenoso ni infecciones de herida quirúrgica superficial como evento de infección.

6. RECOGIDA DE INFORMACIÓN CLÍNICA

Se recogieron variables clínicas del periodo pre-trasplante y hasta los 6 meses tras el trasplante. Se utilizó un cuestionario para la recogida prospectiva de los datos. Los cuestionarios una vez cumplimentados fueron enviados al centro coordinador del HGUGM donde un grabador de datos introdujo toda la información clínica y los datos inmunológicos en una base de datos protegida. Se utilizó en programa Excel.

7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para comprobar la bondad de ajuste a la normalidad de cada una de las variables analizadas en este estudio se utilizó el test de Kolmogorov-Smirnov (Tabla 21). Las diferencias entre los valores basales (pre-trasplante) y los obtenidos en cada visita del estudio post trasplante se analizaron con la prueba de ANOVA (análisis de la varianza, con corrección de Bonferroni para establecer diferencias entre grupos) o mediante el test de Kruskal-Wallis según proceda. La estimación de la asociación entre marcadores inmunológicos y la aparición de episodios infecciosos o de rechazo se realizó mediante comparación de medias utilizando la prueba T de Student o el test U de Mann-Whitney de dos colas según proceda. La comparación de variables categóricas se realizó mediante el test χ^2 con dos colas.

Para la identificación de biomarcadores predictivos se efectuó un análisis de regresión logística y un análisis de supervivencia (Kaplan-Meier).

Se realizaron modelos de regresión logística univariantes sólo para las variables que mostraron significación estadística menor a 0.1 en las pruebas de comparación de medias y proporciones. Se realizó a continuación un análisis de regresión logística multivariante incluyendo aquellas variables con valor de $p < 0.1$ en los modelos univariantes. En los modelos de regresión multivariante se tuvo en cuenta que no se incluyesen a la vez variables con correlación significativa. Los valores de los análisis de correlación se exhiben en las tablas 22 a 24. También se tuvo en cuenta las posibles diferencias entre centros, por lo que en todos los modelos la variable “centro participante” estuvo presente. El análisis de Kaplan-Meier se realizó considerando el tiempo hasta el desarrollo del primer evento que reúna los criterios de infección antes expuestos y las correspondientes variables inmunológicas.

Para la definición de las anomalías de las variables inmunológicas se utilizaron puntos de corte habitualmente utilizados en práctica clínica (IgG, IgA, IgM, C3 y C4) o mediante el uso de curvas ROC cuando estos puntos de corte no están bien establecidos (p.e. anti-PN, anti-CMV y BAFF).

La correlación de variables se llevó a cabo con test de Pearson o Spearman según proceda.

Todos los análisis estadísticos se efectuaron con el programa informático SPSS versión 22.0 para Windows (Statistical Package for Social Sciences Inc., Chicago, Illinois, USA).

Tabla 1. Características Clínicas de los pacientes sometidos a Trasplante Pulmonar en 5 centros españoles

Parámetros cualitativos	Descriptivos*
Edad del receptor, media±DT	53±14
Sexo (hombres, porcentaje)	56 (67.5)
Indicación del Trasplante	
EPOC	31 (34.1)
Fibrosis pulmonar idiopática	31 (34.1)
Fibrosis quística	14 (15.4)
Déficit de alfa-1 antitripsina	4 (4.4)
Hipertensión pulmonar idiopática	2 (2.2)
Sarcoidosis	3 (3.3)
Bronquiectasias	1 (1.1)
Linfangioleiomatosis	2 (2.2)
Otras	3 (3.3)
Trasplante urgente (porcentaje)	8 (11.3)
Trasplante bilateral (porcentaje)	56 (64.4)
Insuficiencia renal pre-TP (porcentaje)	2 (2.9)
Diabetes tratada pre TP (porcentaje)	8 (11.4)
Ventilación mecánica pre-TP (porcentaje)	6 (8.7)
Infección pre-TP (porcentaje)	32 (46.4)
Serología negativa para citomegalovirus (porcentaje)	13 (14.3)
Serología negativa para varicela zoster (porcentaje)	7 (11.1)
Serología negativa para herpes simple (porcentaje)	15 (27.3)
Serología negativa para herpes tipo 6 (porcentaje)	18 (40)
Serología positiva para herpes tipo 8 (poccentaje)	4 (10.8)
Serología negativa para virus Epstein Barr (porcentaje)	11 (18.3)
Inducción con Basiliximab (porcentaje)	22 (30.6)
Sexo del Donante (hombre, porcentaje)	26 (61.9)
Colonización del injerto (porcentaje)	7 (20)
Tacrolimus inicial (porcentaje)	44 (91.7)
Rechazo agudo tratado (porcentaje)	30 (36.6)
Fallo primario del injerto (porcentaje)	7 (15.2)
Infección tratada por vía intravenosa (porcentaje)	41 (46.6)
Infección oportunista (porcentaje)	15 (17.0)
Fallecimiento post TP (porcentaje)	18 (26.9)

*Número y frecuencias calculadas según la información disponible en los cuestionarios recibidos.

Tabla 2. Características Clínicas de los pacientes sometidos a Trasplante Pulmonar en 5 centros españoles.

Parámetro	Descriptivo
Número de infecciones pre trasplante (media±DT)	1.13±1.28
Número de infecciones pre trasplante (rango)	0-4
Edad del donante (media±DT)	47±13
Duración del trasplante pulmonar (horas, media±DT)	8.36±10.05
Número de infecciones bacterianas post-TP (rango)	0-3
Número de infecciones virales post-TP (rango)	0-2
Número de infecciones por protozoo post-TP (rango)	0-1
Número de infecciones fúngicas post-TP(rango)	0-2

V. RESULTADOS



1. Datos cuantitativos globales y por centro de las variables inmunológicas

A continuación se presentan los datos cuantitativos de los distintos biomarcadores evaluados, globalmente (Tablas 3 a 5), y de cada centro participante (Tablas 6 a 20). Se exhiben por separado los valores obtenidos en el estudio pre-trasplante y en los dos estudios de seguimiento post-trasplante del día 7 y 30. El análisis para establecer la normalidad de las variables se presenta en la Tabla 21. Como se puede ver en dicha tabla, los parámetros con distribución normal fueron: IgG, IgA, IgM, C3, C4. Los parámetros de anticuerpos específicos anti-PN IgG, IgA, IgM y anti-CMV, así como BAFF tuvieron distribución no normal. Esto se tuvo en cuenta a la hora de hacer los análisis estadísticos posteriores. También se presentan en esta sección las correlaciones entre los biomarcadores (Tablas 22 a 24). Esta información se tuvo en cuenta para evitar incluir en los modelos de regresión multivariante variables con alta correlación.

Tabla 3. Parámetros inmunológicos del estudio pre-trasplante de pulmón en 5 hospitales españoles

Parámetros	IgG	IgA	IgM	C3	C4	Anti-PN IgG	Anti-PN IgA	Anti-PN IgM	Anti-CMV IgG
Media	1231,062	324,200	124,720	171,124	37,981	38,275	14,5825	10,4446	22842,796
Mediana	1130,000	290,000	109,000	168,000	35,700	8,600	10,4500	7,4600	16989,000
Desviación estándar	550,9218	191,6415	80,2519	44,3776	14,9659	72,2011	16,64265	11,04243	25413,2050
Mínimo	374,0	47,3	19,7	64,7	6,7	,8	,12	1,00	1,0
Máximo	4380,0	1280,0	600,0	314,0	93,9	500,0	79,55	86,00	150160,0
Percentiles	5	588,600	34,810		18,940	1,570	,9050	1,3700	68,200
	95	2064,000	261,600	253,300	65,090	155,200	56,8750	27,2500	86271,800

IgG= Inmunoglobulina G (mg/dl); IgA= Inmunoglobulina A (mg/dL); IgM= Inmunoglobulina M (mg/dL); C3= complemento C3 (mg/dL); C4= complemento C4 (mg/dL); Anti-PN IgG= anticuerpos anti-polisacárido de neumococo IgG (mg/dL); Anti-PN IgA=anticuerpos anti-polisacárido de neumococo IgA (mg/dL); anti-PN IgM= anticuerpos anti-polisacárido de neumococo IgM (mg/dL); anti-CMV IgG= anticuerpos anti-citomegalovirus IgG (título de dilución).

Tabla 4. Parámetros inmunológicos del estudio del día 7 post-trasplante de pulmón en 5 hospitales españoles

Parámetros	IgG	IgA	IgM	C3	C4	Anti-PN IgG	Anti-PN IgA	Anti-PN IgM	Anti-CMV IgG
Media	619,561	200,530	106,348	150,077	35,601	15,900	13,5917	8,4255	15243,462
Mediana	592,500	199,000	95,500	153,500	36,000	5,200	6,1000	5,5750	9605,000
Desviación estándar	217,9553	87,7091	61,2465	47,9987	16,1537	36,5250	28,69959	7,31858	17814,9193
Mínimo	278,0	21,4	11,2	49,8	6,0	,5	,14	,71	54,0
Máximo	1340,0	413,0	314,0	265,0	108,0	253,0	226,10	27,00	93192,0
Percentiles 5	316,200	74,235	29,645	65,940	11,880	1,000	,3570	1,1550	266,300
95	1026,500	347,700	265,050	228,000	59,180	89,400	42,7675	24,9575	52338,000

IgG= Inmunoglobulina G (mg/dl); IgA= Inmunoglobulina A (mg/dL); IgM= Inmunoglobulina M (mg/dL); C3= complemento C3 (mg/dL); C4= complemento C4 (mg/dL); Anti-PN IgG= anticuerpos anti-polisacárido de neumococo IgG (mg/dL); Anti-PN IgA=anticuerpos anti-polisacárido de neumococo IgA (mg/dL); anti-PN IgM= anticuerpos anti-polisacárido de neumococo IgM (mg/dL); anti-CMV IgG= anticuerpos anti-citomegalovirus IgG (título de dilución).

Tabla 5. Parámetros inmunológicos del estudio del día 30 post-trasplante de pulmón en 5 hospitales españoles

	IgG	IgA	IgM	C3	C4	Anti-PN IgG	Anti-PN IgA	Anti-PN IgM	Anti- CMV IgG
Media	679,644	197,532	104,042	169,051	40,033	15,121	8,2670	51,4888	12201,474
Mediana	684,000	184,000	101,000	170,000	38,500	5,700	4,7000	4,8000	9591,000
Desviación estándar	263,4377	121,8077	46,4314	55,5241	15,9149	28,7941	9,92458	335,67728	10174,3220
Mínimo	186,0	18,1	6,9	35,8	6,4	,5	,16	1,16	66,0
Máximo	1260,0	670,0	218,0	334,0	75,5	133,0	49,00	2541,00	39882,0
Percentiles	5	301,000	21,720	62,630	12,980	,590	,3990	1,2680	83,100
95	1210,000	425,500	187,100	252,800	71,210	119,000	28,2900	20,8350	35114,500

IgG= Inmunoglobulina G (mg/dl); IgA= Inmunoglobulina A (mg/dL); IgM= Inmunoglobulina M (mg/dL); C3= complemento C3 (mg/dL); C4= complemento C4 (mg/dL); Anti-PN IgG= anticuerpos anti-polisacárido de neumococo IgG (mg/dL); Anti-PN IgA=anticuerpos anti-polisacárido de neumococo IgA (mg/dL); anti-PN IgM= anticuerpos anti-polisacárido de neumococo IgM (mg/dL); anti-CMV IgG= anticuerpos anti-citomegalovirus IgG (título de dilución).

Tabla 6. Parámetros inmunológicos del estudio pre-trasplante de pulmón: CENTRO 1
Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid

	IgG	IgA	IgM	C3	C4	Anti-PN IgG	Anti-PN IgA	Anti-PN IgM	Anti- CMV IgG
Media	1253,559	330,265	115,206	158,147	29,500	51,459	9,6805	9,0727	36609,848
Mediana	1180,000	302,000	107,500	158,000	28,300	9,000	8,3100	9,1100	28070,000
Desviación estándar	460,6763	124,3629	57,0419	30,4881	9,4402	102,2036	5,19465	5,54022	36668,7524
Mínimo	592,0	163,0	31,3	110,0	6,7	1,3	,12	1,07	1,0
Máximo	2390,0	557,0	261,0	256,0	48,4	500,0	19,10	18,51	150160,0
Percentiles	5	634,000	38,200	114,500	10,075	2,125	,3480	1,1085	11,500
	95	2045,000	237,750	235,000	46,300	316,250	19,0310	18,0200	130749,700

IgG= Inmunoglobulina G (mg/dl); IgA= Inmunoglobulina A (mg/dL); IgM= Inmunoglobulina M (mg/dL); C3= complemento C3 (mg/dL); C4= complemento C4 (mg/dL); Anti-PN IgG= anticuerpos anti-polisacárido de neumococo IgG (mg/dL); Anti-PN IgA=anticuerpos anti-polisacárido de neumococo IgA (mg/dL); anti-PN IgM= anticuerpos anti-polisacárido de neumococo IgM (mg/dL); anti-CMV IgG= anticuerpos anti-citomegalovirus IgG (título de dilución).

**Tabla 7. Parámetros inmunológicos del estudio pre-trasplante de pulmón: CENTRO 2
Hospital Universitario Valle de Hebrón. Barcelona**

	IgG	IgA	IgM	C3	C4	Anti-PN IgG	Anti-PN IgA	Anti-PN IgM	Anti- CMV IgG
Media	1185,000	334,965	97,306	142,519	31,338	12,600	15,7588	14,9487	13455,750
Mediana	1155,000	282,000	93,000	148,500	28,800	5,000	9,9550	12,0800	12063,500
Desviación estándar	480,4150	273,8786	55,0056	56,6166	18,1040	16,5527	16,51770	19,75384	12445,1067
Mínimo	476,0	47,3	19,7	64,7	14,0	1,8	,44	2,46	28,0
Máximo	2290,0	1267,0	248,0	314,0	93,9	52,5	59,00	86,00	32691,0
Percentiles	476,000	47,300	19,700	64,700	14,000	1,800	,4400	2,4600	28,000

IgG= Inmunoglobulina G (mg/dl); IgA= Inmunoglobulina A (mg/dL); IgM= Inmunoglobulina M (mg/dL); C3= complemento C3 (mg/dL); C4= complemento C4 (mg/dL); Anti-PN IgG= anticuerpos anti-polisacárido de neumococo IgG (mg/dL); Anti-PN IgA=anticuerpos anti-polisacárido de neumococo IgA (mg/dL); anti-PN IgM= anticuerpos anti-polisacárido de neumococo IgM (mg/dL); anti-CMV IgG= anticuerpos anti-citomegalovirus IgG (título de dilución).

**Tabla 8. Parámetros inmunológicos del estudio pre-trasplante de pulmón: CENTRO 3
Hospital Universitario La Fe. Valencia**

	IgG	IgA	IgM	C3	C4	Anti-PN IgG	Anti-PN IgA	Anti-PN IgM	Anti- CMV IgG
Media	917,200	229,680	159,120	163,113	43,693	6,080	8,1707	10,0273	15437,867
Mediana	931,000	197,000	175,000	167,000	44,900	5,200	4,4000	7,4600	14355,000
Desviación estándar	314,9318	112,6890	73,1266	31,4183	11,7306	5,3100	9,13614	8,10087	11019,0064
Mínimo	374,0	78,1	48,6	86,7	19,7	1,0	1,00	2,26	149,0
Máximo	1560,0	461,0	268,0	202,0	59,9	20,6	33,00	30,00	36849,0
Percentiles	5	374,000	48,600	86,700	19,700	1,000	1,0000	2,2600	149,000

IgG= Inmunoglobulina G (mg/dl); IgA= Inmunoglobulina A (mg/dL); IgM= Inmunoglobulina M (mg/dL); C3= complemento C3 (mg/dL); C4= complemento C4 (mg/dL); Anti-PN IgG= anticuerpos anti-polisacárido de neumococo IgG (mg/dL); Anti-PN IgA=anticuerpos anti-polisacárido de neumococo IgA (mg/dL); anti-PN IgM= anticuerpos anti-polisacárido de neumococo IgM (mg/dL); anti-CMV IgG= anticuerpos anti-citomegalovirus IgG (título de dilución).

Tabla 9. Parámetros inmunológicos del estudio pre-trasplante de pulmón: CENTRO 4
Hospital Universitario Doce de Octubre. Madrid

	IgG	IgA	IgM	C3	C4	Anti-PN IgG	Anti-PN IgA	Anti-PN IgM	Anti- CMV IgG
Media	1251,625	312,500	142,050	195,000	40,887	74,175	23,0538	13,7463	19770,000
Mediana	1002,000	342,000	148,500	194,000	38,350	86,500	21,0100	9,7300	14848,000
Desviación estándar	548,4781	104,7678	81,3044	36,5826	10,1880	49,9706	12,84328	11,28938	8527,3884
Mínimo	809,0	131,0	49,0	154,0	29,8	2,5	5,80	1,24	12798,0
Máximo	2280,0	421,0	279,0	253,0	61,9	132,0	50,50	27,50	34491,0
Percentiles	5	809,000	49,000	154,000	29,800	2,500	5,8000	1,2400	12798,000

IgG= Inmunoglobulina G (mg/dl); IgA= Inmunoglobulina A (mg/dL); IgM= Inmunoglobulina M (mg/dL); C3= complemento C3 (mg/dL); C4= complemento C4 (mg/dL); Anti-PN IgG= anticuerpos anti-polisacárido de neumococo IgG (mg/dL); Anti-PN IgA=anticuerpos anti-polisacárido de neumococo IgA (mg/dL); anti-PN IgM= anticuerpos anti-polisacárido de neumococo IgM (mg/dL); anti-CMV IgG= anticuerpos anti-citomegalovirus IgG (título de dilución).

**Tabla 10. Parámetros inmunológicos del estudio pre-trasplante de pulmón: CENTRO 5
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander**

	IgG	IgA	IgM	C3	C4	Anti-PN IgG	Anti-PN IgA	Anti-PN IgM	Anti- CMV IgG
Media	1419,208	370,958	129,196	205,625	49,888	44,871	19,2713	8,0883	15045,682
Mediana	1240,000	329,500	89,700	206,000	48,200	20,400	11,2200	4,4000	14588,500
Desviación estándar	745,8872	247,2913	115,8416	38,5654	12,9889	62,6934	24,48476	8,60296	9854,8377
Mínimo	725,0	127,0	30,7	134,0	24,3	,8	,59	1,00	113,0
Máximo	4380,0	1280,0	600,0	312,0	73,9	263,0	79,55	37,50	34866,0
Percentiles	5	742,500	31,825	138,250	26,250	1,000	,6725	1,1250	224,150
	95	3795,000	516,750	300,250	73,875	229,500	79,5375	34,2675	33932,550

IgG= Inmunoglobulina G (mg/dl); IgA= Inmunoglobulina A (mg/dL); IgM= Inmunoglobulina M (mg/dL); C3= complemento C3 (mg/dL); C4= complemento C4 (mg/dL); Anti-PN IgG= anticuerpos anti-polisacárido de neumococo IgG (mg/dL); Anti-PN IgA=anticuerpos anti-polisacárido de neumococo IgA (mg/dL); anti-PN IgM= anticuerpos anti-polisacárido de neumococo IgM (mg/dL); anti-CMV IgG= anticuerpos anti-citomegalovirus IgG (título de dilución).

Tabla 11. Parámetros inmunológicos del estudio del día 7 post-trasplante de pulmón: CENTRO 1
Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid

	IgG	IgA	IgM	C3	C4	Anti-PN IgG	Anti-PN IgA	Anti-PN IgM	Anti- CMV IgG
N	11	11	11	11	12	12	11	10	11
Media	663,818	183,864	111,773	107,100	30,458	7,608	9,5018	6,2180	33802,545
Mediana	676,000	186,000	96,500	81,900	21,250	4,750	6,3000	6,0000	20301,000
Desviación estándar	220,9162	62,6004	73,5829	54,9774	28,5003	8,5429	9,16223	3,40577	32122,8782
Mínimo	312,0	96,5	11,2	49,8	6,0	1,5	1,53	1,10	4423,0
Máximo	1020,0	262,0	298,0	208,0	108,0	31,0	32,00	11,40	93192,0
Percentiles	5	96,500	11,200	49,800	6,000	1,500	1,5300	1,1000	4423,000

IgG= Inmunoglobulina G (mg/dl); IgA= Inmunoglobulina A (mg/dL); IgM= Inmunoglobulina M (mg/dL); C3= complemento C3 (mg/dL); C4= complemento C4 (mg/dL); Anti-PN IgG= anticuerpos anti-polisacárido de neumococo IgG (mg/dL); Anti-PN IgA=anticuerpos anti-polisacárido de neumococo IgA (mg/dL); anti-PN IgM= anticuerpos anti-polisacárido de neumococo IgM (mg/dL); anti-CMV IgG= anticuerpos anti-citomegalovirus IgG (título de dilución).

Tabla 12. Parámetros inmunológicos del estudio de día 7 post-trasplante de pulmón: CENTRO 2
Hospital Universitario Valle de Hebrón. Barcelona

	IgG	IgA	IgM	C3	C4	Anti-PN IgG	Anti-PN IgA	Anti-PN IgM	Anti- CMV IgG
N	14	14	14	14	14	14	14	13	14
Media	552,786	226,186	96,893	146,336	32,064	9,421	27,9093	12,1285	7181,643
Mediana	588,000	243,500	94,650	138,000	31,600	3,350	8,0050	11,1000	6490,500
Desviación estándar	138,4303	101,0868	44,5942	42,0916	9,8168	11,8947	58,73193	8,15105	6170,8728
Mínimo	294,0	21,4	31,9	84,7	19,6	1,0	,26	2,50	54,0
Máximo	751,0	393,0	171,0	223,0	46,3	39,0	226,10	27,00	22784,0
Percentiles	294,000	21,400	31,900	84,700	19,600	1,000	,2600	2,5000	54,000

IgG= Inmunoglobulina G (mg/dl); IgA= Inmunoglobulina A (mg/dL); IgM= Inmunoglobulina M (mg/dL); C3= complemento C3 (mg/dL); C4= complemento C4 (mg/dL); Anti-PN IgG= anticuerpos anti-polisacárido de neumococo IgG (mg/dL); Anti-PN IgA=anticuerpos anti-polisacárido de neumococo IgA (mg/dL); anti-PN IgM= anticuerpos anti-polisacárido de neumococo IgM (mg/dL); anti-CMV IgG= anticuerpos anti-citomegalovirus IgG (título de dilución).

Tabla 13. Parámetros inmunológicos del estudio de día 7 post trasplante de pulmón: CENTRO 3
Hospital Universitario La Fe. Valencia

	IgG	IgA	IgM	C3	C4	Anti-PN IgG	Anti-PN IgA	Anti-PN IgM	Anti- CMV IgG
N	9	9	9	9	9	9	9	9	9
Media	506,778	185,678	181,567	154,411	36,189	4,478	8,9054	13,0356	11410,556
Mediana	469,000	175,000	174,000	149,000	38,300	3,000	4,9000	10,7100	6739,000
Desviación estándar	139,1589	99,9949	89,4531	53,4476	13,6679	3,3154	11,03254	9,43475	12994,7351
Mínimo	324,0	45,1	25,1	72,7	13,3	1,0	,14	,96	170,0
Máximo	712,0	354,0	314,0	265,0	61,1	10,8	32,30	26,75	40806,0
Percentiles	324,000	45,100	25,100	72,700	13,300	1,000	,1390	,9600	170,000

IgG= Inmunoglobulina G (mg/dl); IgA= Inmunoglobulina A (mg/dL); IgM= Inmunoglobulina M (mg/dL); C3= complemento C3 (mg/dL); C4= complemento C4 (mg/dL); Anti-PN IgG= anticuerpos anti-polisacárido de neumococo IgG (mg/dL); Anti-PN IgA=anticuerpos anti-polisacárido de neumococo IgA (mg/dL); anti-PN IgM= anticuerpos anti-polisacárido de neumococo IgM (mg/dL); anti-CMV IgG= anticuerpos anti-citomegalovirus IgG (título de dilución).

Tabla 14. Parámetros inmunológicos del estudio de día 7 post trasplante de pulmón: CENTRO 4

Hospital Universitario Doce de Octubre. Madrid

	IgG	IgA	IgM	C3	C4	Anti-PN IgG	Anti-PN IgA	Anti-PN IgM	Anti- CMV IgG
N	8	8	8	8	8	8	8	8	8
Media	664,125	186,738	89,700	123,825	26,800	17,238	13,7138	8,7538	13126,625
Mediana	594,000	184,500	91,550	115,000	26,200	19,950	10,0300	6,4500	11269,500
Desviación estándar	265,6321	70,9904	35,8082	27,7780	7,9017	8,9284	13,63354	7,76243	7907,0558
Mínimo	361,0	76,9	28,7	90,6	17,8	1,0	2,26	,71	6442,0
Máximo	1030,0	304,0	132,0	174,0	41,1	25,9	44,50	21,90	31419,0
Percentiles	5	361,000	28,700	90,600	17,800	1,000	2,2600	,7100	6442,000

IgG= Inmunoglobulina G (mg/dl); IgA= Inmunoglobulina A (mg/dL); IgM= Inmunoglobulina M (mg/dL); C3= complemento C3 (mg/dL); C4= complemento C4 (mg/dL); Anti-PN IgG= anticuerpos anti-polisacárido de neumococo IgG (mg/dL); Anti-PN IgA=anticuerpos anti-polisacárido de neumococo IgA (mg/dL); anti-PN IgM= anticuerpos anti-polisacárido de neumococo IgM (mg/dL); anti-CMV IgG= anticuerpos anti-citomegalovirus IgG (título de dilución).

**Tabla 15. Parámetros inmunológicos del estudio de día 7 post trasplante de pulmón: CENTRO 5
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander**

	IgG	IgA	IgM	C3	C4	Anti-PN IgG	Anti-PN IgA	Anti-PN IgM	Anti-CMV IgG
N	24	24	24	24	24	24	24	24	23
Media	665,667	203,371	86,721	179,083	42,950	27,662	8,8308	5,5013	13510,696
Mediana	618,500	186,000	79,600	169,000	43,900	5,050	5,3150	3,7000	9605,000
Desviación estándar	249,9074	92,4939	34,1849	30,8234	10,8173	58,5474	8,81112	5,57346	11228,0490
Mínimo	278,0	74,3	31,4	128,0	21,1	,5	,37	1,32	245,0
Máximo	1340,0	413,0	172,0	263,0	68,2	253,0	39,55	24,50	47158,0
Percentiles	5	306,250	34,725	132,500	21,750	,600	,4200	1,3475	492,200
	95	1307,500	164,000	254,250	65,225	221,000	34,9875	23,0000	43646,400

IgG= Inmunoglobulina G (mg/dl); IgA= Inmunoglobulina A (mg/dL); IgM= Inmunoglobulina M (mg/dL); C3= complemento C3 (mg/dL); C4= complemento C4 (mg/dL); Anti-PN IgG= anticuerpos anti-polisacárido de neumococo IgG (mg/dL); Anti-PN IgA=anticuerpos anti-polisacárido de neumococo IgA (mg/dL); anti-PN IgM= anticuerpos anti-polisacárido de neumococo IgM (mg/dL); anti-CMV IgG= anticuerpos anti-citomegalovirus IgG (título de dilución).

Tabla 16. Parámetros inmunológicos del estudio del día 30 post-trasplante de pulmón: CENTRO 1
Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid

	IgG	IgA	IgM	C3	C4	Anti-PN IgG	Anti-PN IgA	Anti-PN IgM	Anti- CMV IgG
N	Válido	7	7	7	7	7	7	7	7
Media	617,000	159,729	67,829	95,771	23,057	6,214	4,4357	4,5943	18738,000
Mediana	666,000	153,000	50,200	77,900	21,800	4,200	4,9800	4,0500	14488,000
Desviación estándar	277,9652	73,8525	50,2656	57,8400	13,8073	4,9915	3,07417	2,72298	11896,4343
Mínimo	208,0	48,2	11,3	35,8	6,4	1,8	,61	1,68	4675,0
Máximo	1050,0	233,0	130,0	199,0	42,1	14,4	8,40	8,60	35839,0
Percentiles	5	48,200	11,300	35,800	6,400	1,800	,6100	1,6800	4675,000

IgG= Inmunoglobulina G (mg/dl); IgA= Inmunoglobulina A (mg/dL); IgM= Inmunoglobulina M (mg/dL); C3= complemento C3 (mg/dL); C4= complemento C4 (mg/dL); Anti-PN IgG= anticuerpos anti-polisacárido de neumococo IgG (mg/dL); Anti-PN IgA=anticuerpos anti-polisacárido de neumococo IgA (mg/dL); anti-PN IgM= anticuerpos anti-polisacárido de neumococo IgM (mg/dL); anti-CMV IgG= anticuerpos anti-citomegalovirus IgG (título de dilución).

Tabla 17. Parámetros inmunológicos del estudio de día 30 post-trasplante de pulmón: CENTRO 2
Hospital Universitario Valle de Hebrón. Barcelona

	IgG	IgA	IgM	C3	C4	Anti-PN IgG	Anti-PN IgA	Anti-PN IgM	Anti- CMV IgG
N	Válido	11	11	11	11	11	11	11	10
Media	730,273	245,091	115,336	166,727	36,991	6,945	10,1400	10,9345	3422,300
Mediana	719,000	238,000	124,000	140,000	31,100	6,000	5,9800	10,4600	2709,500
Desviación estándar	292,1425	177,5772	45,9503	66,2919	15,5189	7,0069	9,17330	6,82849	3487,2174
Mínimo	186,0	20,1	6,9	90,0	17,9	1,0	,60	3,40	66,0
Máximo	1190,0	670,0	184,0	334,0	71,2	25,8	26,40	27,00	10228,0
Percentiles	5	20,100	6,900	90,000	17,900	1,000	,6000	3,4000	66,000

IgG= Inmunoglobulina G (mg/dl); IgA= Inmunoglobulina A (mg/dL); IgM= Inmunoglobulina M (mg/dL); C3= complemento C3 (mg/dL); C4= complemento C4 (mg/dL); Anti-PN IgG= anticuerpos anti-polisacárido de neumococo IgG (mg/dL); Anti-PN IgA=anticuerpos anti-polisacárido de neumococo IgA (mg/dL); anti-PN IgM= anticuerpos anti-polisacárido de neumococo IgM (mg/dL); anti-CMV IgG= anticuerpos anti-citomegalovirus IgG (título de dilución).

**Tabla 18. Parámetros inmunológicos del estudio del día 30 post trasplante de pulmón: CENTRO 3
Hospital Universitario La Fe. Valencia**

	IgG	IgA	IgM	C3	C4	Anti-PN IgG	Anti-PN IgA	Anti-PN IgM	Anti- CMV IgG
N	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Media	419,500	107,150	127,690	165,350	42,730	2,800	3,6670	260,4110	12381,200
Mediana	448,000	115,000	127,500	175,500	40,250	1,650	1,7600	6,6000	9022,000
Desviación estándar	72,3207	44,0532	43,6369	44,0038	14,3552	2,5495	5,74017	801,33016	10284,5112
Mínimo	301,0	18,1	69,5	96,5	26,8	,5	,16	1,70	2776,0
Máximo	512,0	160,0	215,0	230,0	71,3	7,0	19,41	2541,00	35034,0
Percentiles	301,000	18,100	69,500	96,500	26,800	,500	,1600	1,7000	2776,000

IgG= Inmunoglobulina G (mg/dl); IgA= Inmunoglobulina A (mg/dL); IgM= Inmunoglobulina M (mg/dL); C3= complemento C3 (mg/dL); C4= complemento C4 (mg/dL); Anti-PN IgG= anticuerpos anti-polisacárido de neumococo IgG (mg/dL); Anti-PN IgA=anticuerpos anti-polisacárido de neumococo IgA (mg/dL); anti-PN IgM= anticuerpos anti-polisacárido de neumococo IgM (mg/dL); anti-CMV IgG= anticuerpos anti-citomegalovirus IgG (título de dilución).

Tabla 19. Parámetros inmunológicos del estudio del día 30 post trasplante de pulmón: CENTRO 4

Hospital Universitario Doce de Octubre. Madrid

	IgG	IgA	IgM	C3	C4	Anti-PN IgG	Anti-PN IgA	Anti-PN IgM	Anti-CMV IgG
N	7	5	5	5	5	5	5	5	5
Media	801,286	212,600	108,760	171,600	33,820	32,600	20,7560	8,2740	10719,400
Mediana	811,000	193,000	76,700	157,000	34,100	23,800	14,6000	6,7000	10412,000
Desviación estándar	301,5138	77,1058	45,2328	31,7695	10,3008	22,0983	16,97453	6,39272	2176,8311
Mínimo	429,0	147,0	75,5	138,0	17,3	20,3	5,58	1,27	7905,0
Máximo	1210,0	345,0	169,0	215,0	45,2	72,0	49,00	15,00	13330,0
Percentiles	5	147,000	75,500	138,000	17,300	20,300	5,5800	1,2700	7905,000

IgG= Inmunoglobulina G (mg/dl); IgA= Inmunoglobulina A (mg/dL); IgM= Inmunoglobulina M (mg/dL); C3= complemento C3 (mg/dL); C4= complemento C4 (mg/dL); Anti-PN IgG= anticuerpos anti-polisacárido de neumococo IgG (mg/dL); Anti-PN IgA=anticuerpos anti-polisacárido de neumococo IgA (mg/dL); anti-PN IgM= anticuerpos anti-polisacárido de neumococo IgM (mg/dL); anti-CMV IgG= anticuerpos anti-citomegalovirus IgG (título de dilución).

Tabla 20. Parámetros inmunológicos del estudio del día 30 post trasplante de pulmón: CENTRO 5
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander

	IgG	IgA	IgM	C3	C4	Anti-PN IgG	Anti-PN IgA	Anti-PN IgM	Anti- CMV IgG
N	24	24	24	24	24	24	24	24	25
Media	747,625	221,279	98,592	192,500	46,550	22,958	7,8409	5,7058	14107,440
Mediana	725,500	202,000	83,300	179,000	47,450	7,150	5,0750	4,1250	13289,000
Desviación estándar	225,4140	116,1570	42,8007	39,6430	14,6682	40,6293	9,39795	5,02048	10597,7688
Mínimo	394,0	75,7	37,0	140,0	16,2	,5	,43	1,16	85,0
Máximo	1260,0	628,0	218,0	296,0	75,5	133,0	45,30	20,15	39882,0
Percentiles	5	84,275	40,700	142,250	16,250	,550	,4800	1,1825	87,400
	95	571,750	204,500	284,000	72,950	131,750	39,1500	19,1900	36738,900

IgG= Inmunoglobulina G (mg/dl); IgA= Inmunoglobulina A (mg/dL); IgM= Inmunoglobulina M (mg/dL); C3= complemento C3 (mg/dL); C4= complemento C4 (mg/dL); Anti-PN IgG= anticuerpos anti-polisacárido de neumococo IgG (mg/dL); Anti-PN IgA=anticuerpos anti-polisacárido de neumococo IgA (mg/dL); anti-PN IgM= anticuerpos anti-polisacárido de neumococo IgM (mg/dL); anti-CMV IgG= anticuerpos anti-citomegalovirus IgG (título de dilución).

Tabla 21. Cálculo de la Normalidad de los Biomarcadores Evaluados

Pre Transplant values. One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

	IgG	IgA	IgM	C3	C4	anti-PN IgG	anti-PN IgA	anti-PN IgM	anti-CMV IgG
N	97	98	97	97	97	96	84	88	93
Normal Parameters	Mean	1231,062	324,200	124,720	171,124	33,466	14,5825	9,5860	22842,795
	Std. Deviation	550,922	191,642	80,252	44,378	54,776	16,6427	7,5482	25413,205
Kolmogorov-Smirnov Z		1,145	1,117	1,077	,826	2,870	1,791	1,288	2,134
Asymp. Sig. (2-tailed)		,145	,165	,196	,503	,000	,003	,072	,000

Day 7 post transplant values. One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

	IgG	IgA	IgM	C3	C4	anti-PN IgG	anti-PN IgA	anti-PN IgM	anti-CMV IgG
N	66	66	65	66	67	67	66	64	65
Normal Parameters	Mean	619,561	200,530	103,154	35,601	15,900	13,5917	8,4255	15243,462
	Std. Deviation	217,955	87,709	55,908	16,154	36,525	28,6996	7,3186	17814,920
Kolmogorov-Smirnov Z		,762	,812	,877	,856	2,756	2,597	1,629	1,787
Asymp. Sig. (2-tailed)		,607	,524	,425	,456	,000	,000	,010	,003

Day 30 post-transplant values. One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

	IgG	IgA	IgM	C3	C4	anti-PN IgG	anti-PN IgA	anti-PN IgM	anti-CMV IgG
N	59	57	57	57	57	57	57	57	57
Normal Parameters	Mean	679,644	197,532	104,042	40,033	15,121	8,2670	51,4888	12201,474
	Std. Deviation	263,438	121,808	46,431	15,915	28,794	9,9246	33,56773	10174,322
Kolmogorov-Smirnov Z		,633	1,070	,560	,452	2,309	1,599	3,862	1,016
Asymp. Sig. (2-tailed)		,818	,202	,913	,987	,000	,012	,000	,254

IgG= Inmunoglobulina G (mg/dl); IgA= Inmunoglobulina A (mg/dL); IgM= Inmunoglobulina M (mg/dL); C3= complemento C3 (mg/dL); C4= complemento C4 (mg/dL); Anti-PN IgG= anticuerpos anti-polisacárido de neumococo IgG (mg/dL); Anti-PN IgA= anticuerpos anti-polisacárido de neumococo IgA (mg/dL); anti-PN IgM= anticuerpos anti-polisacárido de neumococo IgM (mg/dL); anti-CMV IgG= anticuerpos anti-citomegalovirus IgG

Tabla 22. Correlaciones entre variables inmunológicas en el estudio pre trasplante de pulmón en 5 centros

Correlaciones										
		IgG	IgA	IgM	C3	C4	Anti-PN IgG	Anti-PN IgA	Anti-PN IgM	Anti-CMV IgG
IgG	Correlación de Pearson Sig. (bilateral) N	1 97	,733 ,000 97	,425 ,000 97	,270 ,007 97	,016 ,874 97	,154 ,132 97	,041 ,708 84	,015 ,890 89	-,037 ,725 93
IgA	Correlación de Pearson Sig. (bilateral) N	,733 ,000 97	1 98	,384 ,000 97	,313 ,002 97	,043 ,678 97	,255 ,012 97	,201 ,067 84	-,063 ,559 89	,015 ,888 93
IgM	Correlación de Pearson Sig. (bilateral) N	,425 ,000 97	,384 ,000 97	1 97	,222 ,029 97	,103 ,316 97	-,048 ,642 97	-,128 ,245 84	,157 ,141 89	,034 ,743 93
C3	Correlación de Pearson Sig. (bilateral) N	,270 ,007 97	,313 ,002 97	,222 ,029 97	1 97	,713 ,000 97	,009 ,932 97	,131 ,235 84	-,114 ,286 89	-,133 ,202 93
C4	Correlación de Pearson Sig. (bilateral) N	,016 ,874 97	,043 ,678 97	,313 ,002 97	,222 ,029 97	1 97	-,032 ,758 97	,195 ,075 84	-,115 ,285 89	-,270 ,009 93
PPS IgG	Correlación de Pearson Sig. (bilateral) N	,154 ,132 97	,255 ,012 97	-,048 ,642 97	,009 ,932 97	-,032 ,758 97	1 97	,408 ,000 84	,068 ,525 89	-,055 ,599 93
PPS IgA	Correlación de Pearson Sig. (bilateral) N	,041 ,708 84	,201 ,067 84	-,128 ,245 84	,131 ,235 84	,195 ,075 84	,408 ,000 84	1 84	,182 ,097 84	-,046 ,680 81
PPS IgM	Correlación de Pearson Sig. (bilateral) N	,015 ,890 89	-,063 ,559 89	,157 ,141 89	-,114 ,286 89	-,115 ,285 89	,068 ,525 89	,182 ,097 84	1 89	,056 ,609 86
CMV IgG	Correlación de Pearson Sig. (bilateral) N	-,037 ,725 93	,015 ,888 93	,034 ,743 93	-,133 ,202 93	-,270 ,009 93	-,055 ,599 93	-,046 ,680 81	,056 ,609 86	1 93

IgG= Inmunoglobulina G (mg/dL); IgA= Inmunoglobulina A (mg/dL); IgM= Inmunoglobulina M (mg/dL); C3= complemento C3 (mg/dL); C4= complemento C4 (mg/dL); PPS IgG= anticuerpos anti-polisacárido de neumococo IgG (mg/dL); PPS IgA= anticuerpos anti-polisacárido de neumococo IgA (mg/dL); PPS IgM= anticuerpos anti-polisacárido de neumococo IgM (mg/dL); CMV IgG= anticuerpos anti-citomegalovirus IgG (título de dilución). ** La correlación es significativa en el nivel 0,01 (2 colas). * La correlación es significativa en el nivel 0,05 (2 colas).

Tabla 23. Correlaciones entre variables inmunológicas en el día 7 post trasplante de pulmón en 5 centros

Correlaciones

	IgG	IgA	IgM	C3	C4	Anti-PN IgG	Anti-PN IgA	Anti-PN IgM	Anti- CMV IgG
IGG									
Correlación de Pearson	1	,394	,087	,054	,006	,429	,149	-,180	,241
Sig. (bilateral)		,001	,486	,664	,962	,000	,233	,154	,053
N	66	66	66	66	66	66	66	64	65
IGA									
Correlación de Pearson	,394	1	,132	,312	,183	,287	,298	-,173	,031
Sig. (bilateral)	,001		,292	,011	,142	,020	,015	,172	,804
N	66	66	66	66	66	66	66	64	65
IGM									
Correlación de Pearson	,087	,132	1	,174	,051	-,001	,150	,466	,257
Sig. (bilateral)	,486	,292		,162	,686	,993	,230	,000	,039
N	66	66	66	66	66	66	66	64	65
C3									
Correlación de Pearson	,054	,312	,174	1	,767	,104	,195	-,051	-,101
Sig. (bilateral)	,664	,011	,162		,000	,406	,117	,686	,422
N	66	66	66	66	66	66	66	64	65
C4									
Correlación de Pearson	,006	,183	,051	,767	1	,057	,126	,054	-,204
Sig. (bilateral)	,962	,142	,686	,000		,648	,312	,674	,104
N	66	66	66	66	66	67	66	64	65
PPS IgG									
Correlación de Pearson	,429	,287	-,001	,104	,057	1	,147	-,117	,020
Sig. (bilateral)	,000	,020	,993	,406	,648		,238	,356	,875
N	66	66	66	66	67	67	66	64	65
PPS IgA									
Correlación de Pearson	,149	,298	,150	,195	,126	,147	1	-,060	,104
Sig. (bilateral)	,233	,015	,230	,117	,312	,238		,640	,408
N	66	66	66	66	66	66	66	64	65
PPS IgM									
Correlación de Pearson	-,180	-,173	,466	-,051	,054	-,117	-,060	1	,069
Sig. (bilateral)	,154	,172	,000	,686	,674	,356	,640		,589
N	64	64	64	64	64	64	64	64	63
CMV IgG									
Correlación de Pearson	,241	,031	,257	-,101	-,204	,020	,104	,069	1
Sig. (bilateral)	,053	,804	,039	,422	,104	,875	,408	,589	
N	65	65	65	65	65	65	65	63	65

IgG= Inmunoglobulina G (mg/dL); IgA= Inmunoglobulina A (mg/dL); IgM= Inmunoglobulina M (mg/dL); C3= complemento C3 (mg/dL); C4= complemento C4 (mg/dL); PPS IgG= anticuerpos anti-polisacárido de neumococo IgG (mg/dL); PPS IgA= anticuerpos anti-polisacárido de neumococo IgA (mg/dL); PPS IgM= anticuerpos anti-polisacárido de neumococo IgM (mg/dL); CMV IgG= anticuerpos anti-citomegalovirus IgG (título de dilución). ** La correlación es significativa en el nivel 0,01 (2 colas). * La correlación es significativa en el nivel 0,05 (2 colas).

Tabla 24. Correlaciones entre variables inmunológicas en el día 30 post trasplante de pulmón (5 centros)

Correlaciones										
		IgG	IgA	IgM	C3	C4	Anti-PN IgG	Anti-PN IgA	Anti-PN IgM	Anti- CMV IgG
IgG	Correlación de Pearson Sig. (bilateral) N	1 59	,626 ,000 57	,026 ,849 57	,273 ,040 57	,025 ,853 57	,362 ,006 57	,353 ,008 56	-,085 ,531 56	,058 ,673 56
IgA	Correlación de Pearson Sig. (bilateral) N	,626 ,000 57	1 57	,073 ,589 57	,513 ,000 57	,121 ,369 57	,252 ,058 57	,320 ,016 56	-,099 ,470 56	-,033 ,809 56
IgM	Correlación de Pearson Sig. (bilateral) N	,026 ,849 57	,073 ,589 57	1 57	,024 ,860 57	-,100 ,458 57	,002 ,989 57	,023 ,865 56	,217 ,108 56	,186 ,170 56
C3	Correlación de Pearson Sig. (bilateral) N	,273 ,040 57	,513 ,000 57	,024 ,860 57	1 57	,744 ,000 57	,044 ,748 57	,108 ,428 56	-,019 ,888 56	-,058 ,670 56
C4	Correlación de Pearson Sig. (bilateral) N	,025 ,853 57	,025 ,369 57	-,100 ,458 57	,744 ,000 57	1 57	-,011 ,935 57	,030 ,828 56	,017 ,902 56	-,013 ,924 56
PPS IgG	Correlación de Pearson Sig. (bilateral) N	,362 ,006 57	,252 ,058 57	,002 ,989 57	,044 ,748 57	-,011 ,935 57	1 57	,397 ,002 56	-,063 ,643 56	,136 ,318 56
PPS IgA	Correlación de Pearson Sig. (bilateral) N	,353 ,008 56	,320 ,016 56	,023 ,865 56	,108 ,428 56	,030 ,828 56	,397 ,002 56	1 57	-,092 ,497 57	-,039 ,776 56
PPS IgM	Correlación de Pearson Sig. (bilateral) N	-,085 ,531 56	-,099 ,470 56	,217 ,108 56	-,019 ,888 56	,017 ,902 56	-,063 ,643 56	-,092 ,497 57	1 57	,303 ,023 56
CMV IgG	Correlación de Pearson Sig. (bilateral) N	,058 ,673 56	-,033 ,809 56	,186 ,170 56	-,058 ,670 56	-,013 ,924 56	,136 ,318 56	-,039 ,776 56	,303 ,023 56	1 57

IgG= Inmunoglobulina G (mg/dL); IgA= Inmunoglobulina A (mg/dL); IgM= Inmunoglobulina M (mg/dL); C3= complemento C3 (mg/dL); C4= complemento C4 (mg/dL); PPS IgG= anticuerpos anti-polisacárido de neumococo IgG (mg/dL); PPS IgA= anticuerpos anti-polisacárido de neumococo IgA (mg/dL); PPS IgM= anticuerpos anti-polisacárido de neumococo IgM (mg/dL); CMV IgG= anticuerpos anti-citomegalovirus IgG (título de dilución). ** La correlación es significativa en el nivel 0,01 (2 colas). * La correlación es significativa en el nivel 0,05 (2 colas).

2. Cinética de los biomarcadores evaluados resumidas de los 5 centros.

Las cinéticas de los biomarcadores estudiados, tanto globales de resumen de los 5 centros, como para cada centro, se presentan en las figuras 15 a 24.

2.1. Inmunoglobulinas

En la figura 15 puede observarse la cinética de los niveles de IgG, IgA e IgM. Tras el trasplante de pulmón se demuestra un descenso significativo de los 3 isotipos de inmunoglobulinas tanto el día 7 como el día 30, en comparación con el nivel pre-trasplante.

2.2. Complemento

La cinética de las proteínas de complemento es distinta a la descrita para las inmunoglobulinas. Se produce un descenso significativo a la semana tras el trasplante. Al mes los niveles son más altos que en el estudio basal.

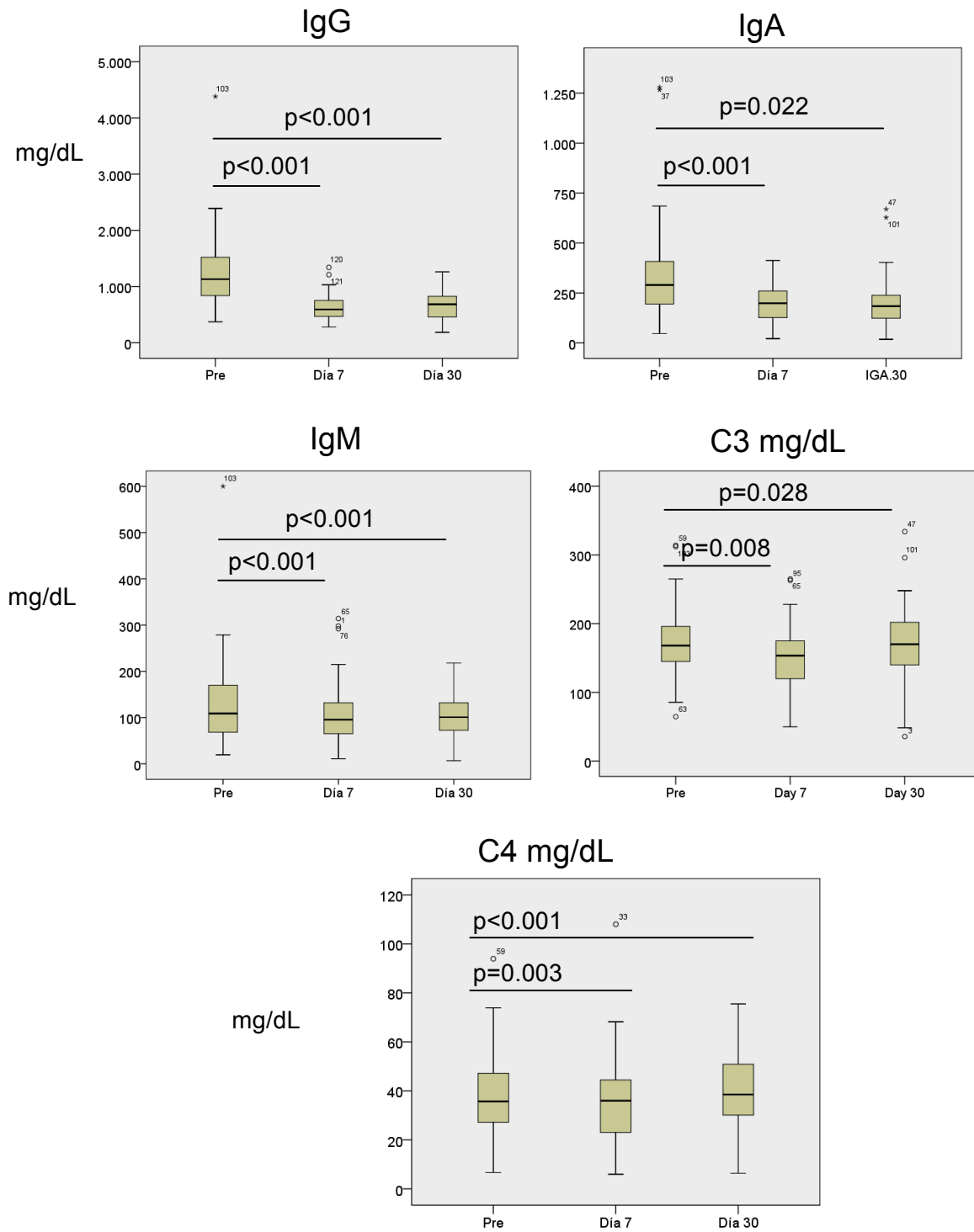
2.3. Anticuerpos anti-PN

La cinética global de los 3 isotipos estudiados de anticuerpos específicos anti-PN es similar a la descrita para las inmunoglobulinas totales con descensos significativos en los 2 puntos de estudio pos-trasplante en comparación con el estudio pre-trasplante.

2.4. Anticuerpos anti-CMV

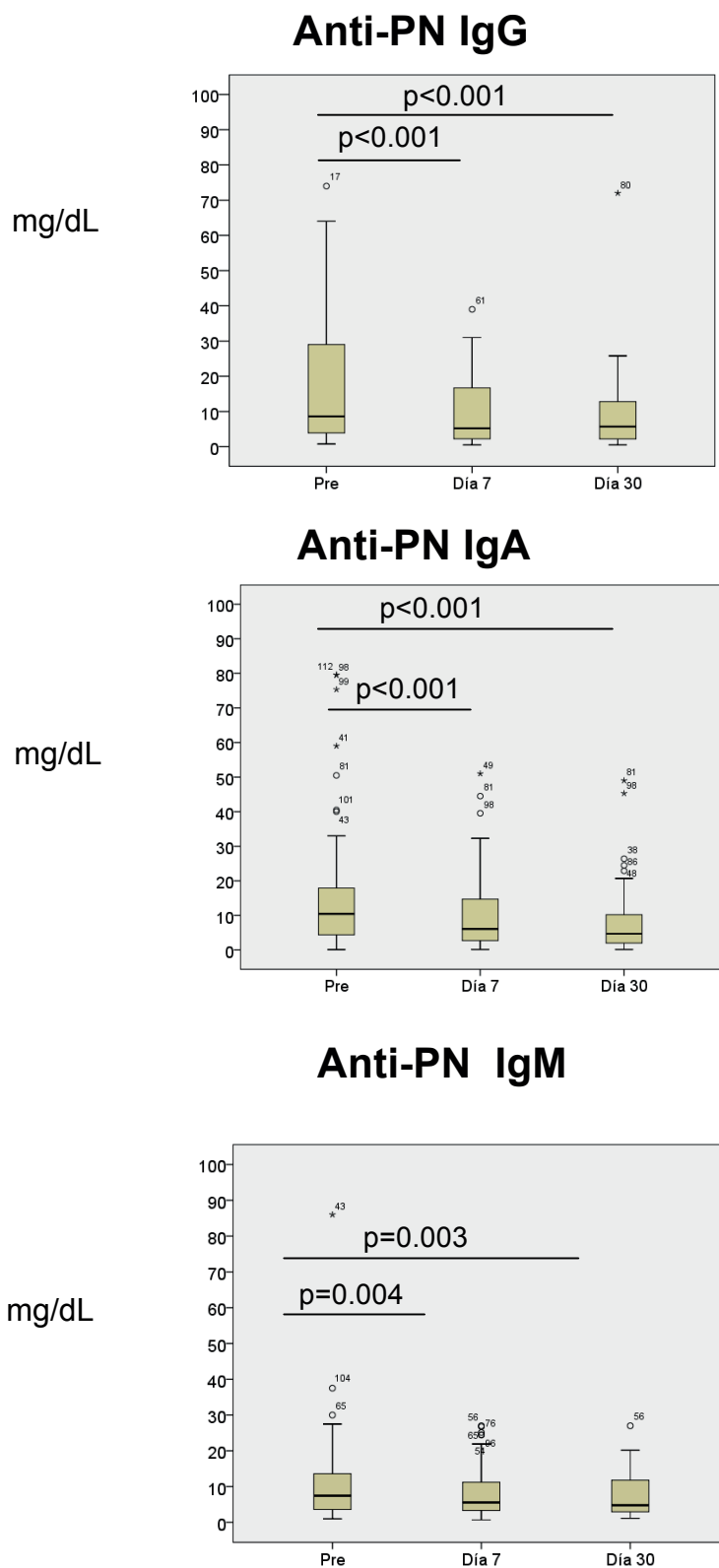
Tras el trasplante de pulmón se produce un descenso significativo de los títulos de anticuerpos anti-CMV que es progresivo hasta el mes post-trasplante.

Figura 15. Cinética de los niveles de parámetros inmunológicos en 5 centros de trasplante pulmonar



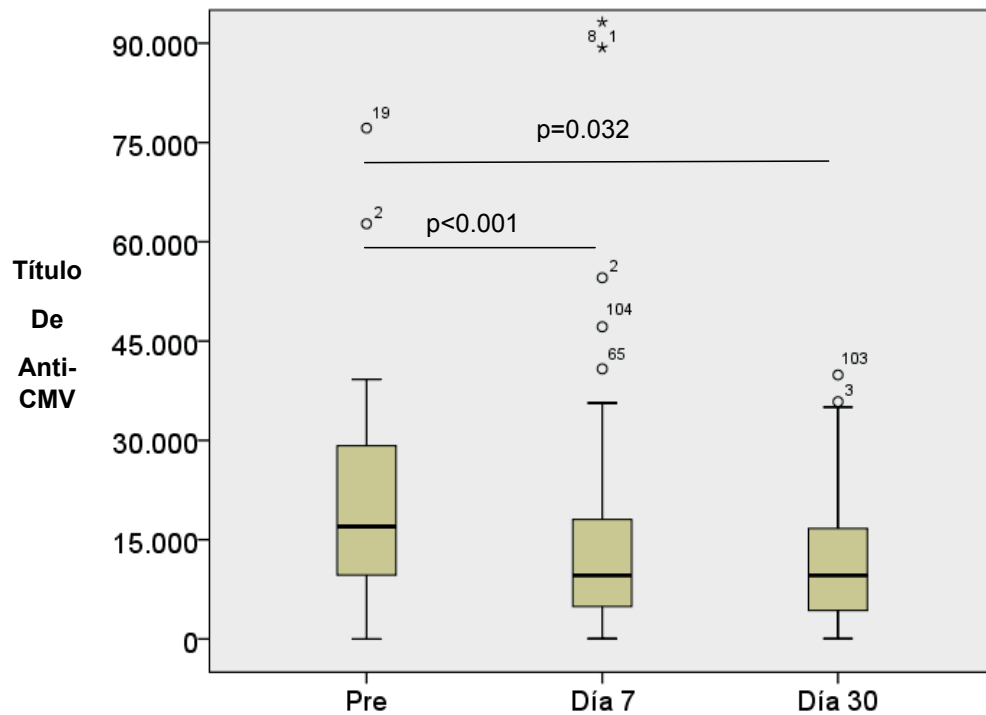
IgG= Inmunoglobulina G (mg/dl); IgA= Inmunoglobulina A (mg/dL); IgM= Inmunoglobulina M (mg/dL);

Figura 16. Cinética de los niveles de parámetros inmunológicos en 5 centros de trasplante pulmonar



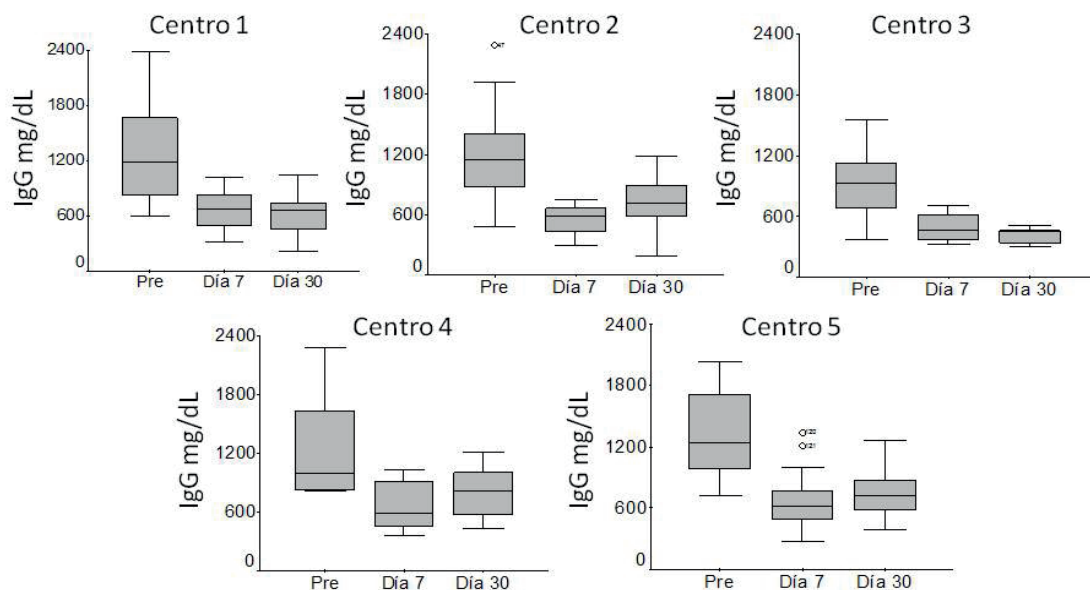
Anti-PN IgG= anticuerpos anti-polisacárido de neumococo IgG (mg/dL); anti-PN IgA= anticuerpos anti-polisacárido de neumococo IgA (mg/dL); anti-PN IgM= anticuerpos anti-polisacárido de neumococo IgM (mg/dL)

Figura 17. Cinética de los niveles de anticuerpos anti-citomegalovirus en trasplante pulmonar en 5 hospitales



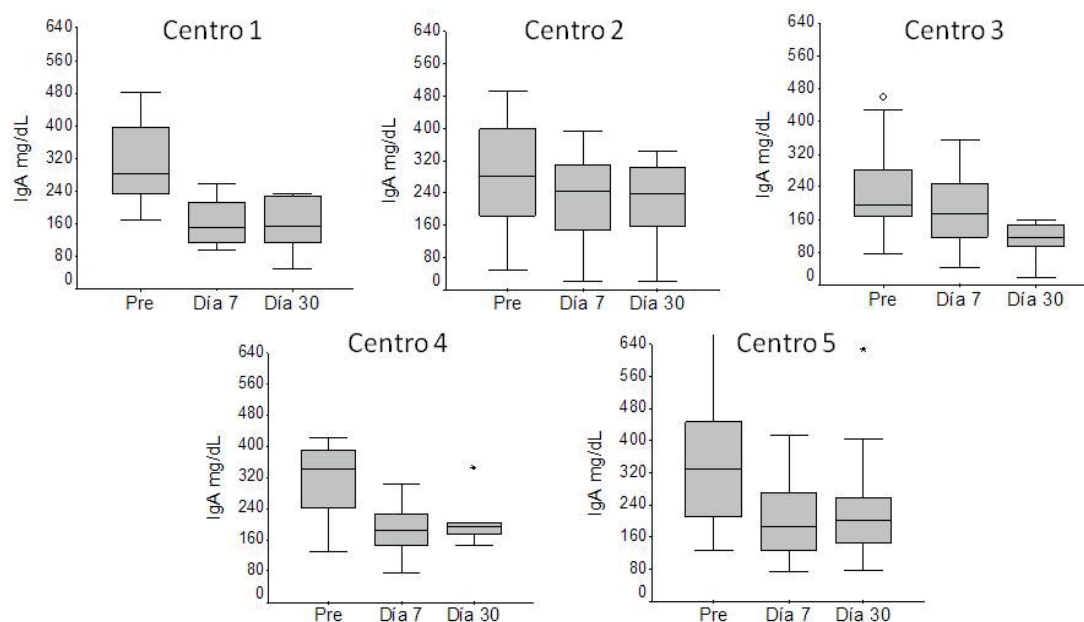
Anti-CMV= Anticuerpos anti-CMV (Diluciones del título)

Figura 18. Cinética de los niveles de IgG antes y después de trasplante pulmonar en 5 hospitales



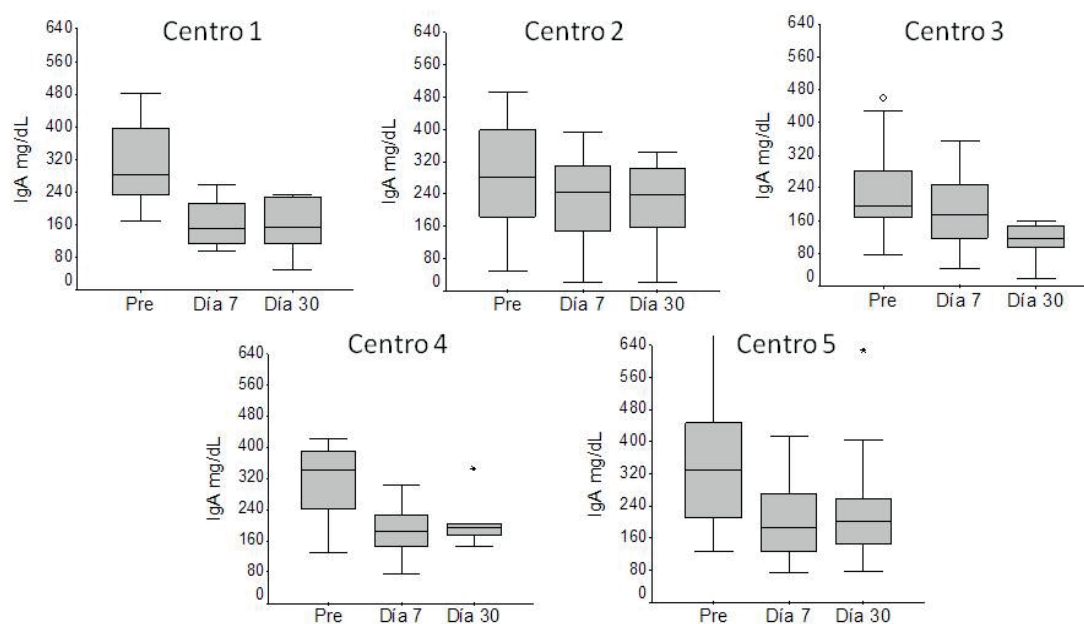
Centro 1= Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid; Centro 2= Hospital Universitario Valle de Hebrón, Barcelona; Centro 3= Hospital Universitario La Fe, Valencia; Centro 4= Hospital Universitario Doce de Octubre, Madrid; Centro 5= Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander.

Figura 19. Cinética de los niveles de IgA antes y después de trasplante pulmonar en 5 hospitales



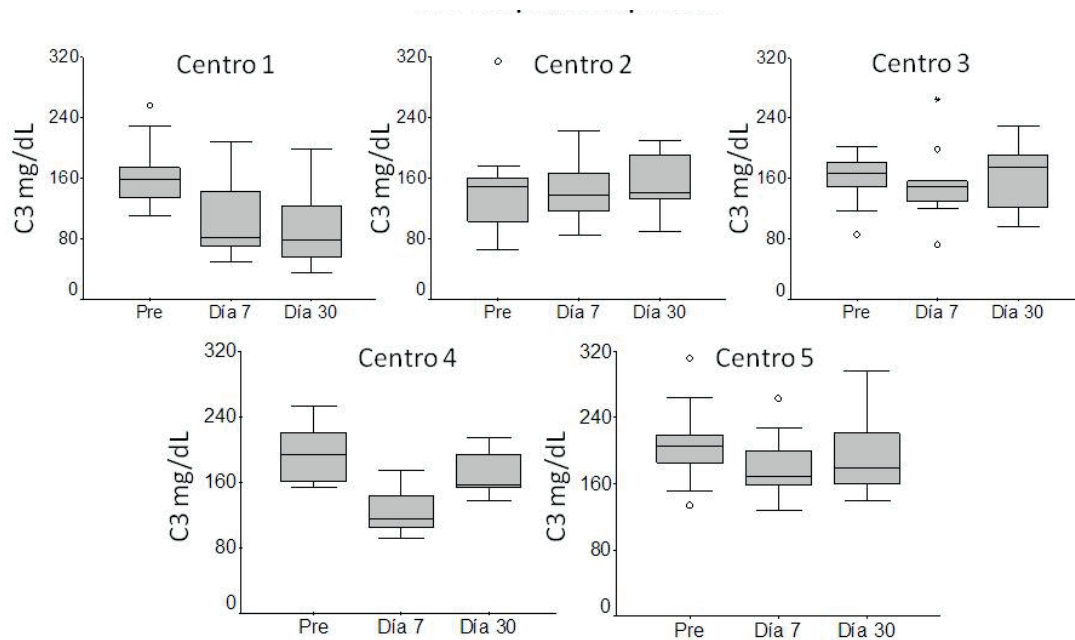
Centro 1= Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid; Centro 2= Hospital Universitario Valle de Hebrón, Barcelona; Centro 3= Hospital Universitario La Fe, Valencia; Centro 4= Hospital Universitario Doce de Octubre, Madrid; Centro 5= Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander.

Figura 20. Cinética de los niveles de IgM antes y después de trasplante pulmonar en 5 hospitales



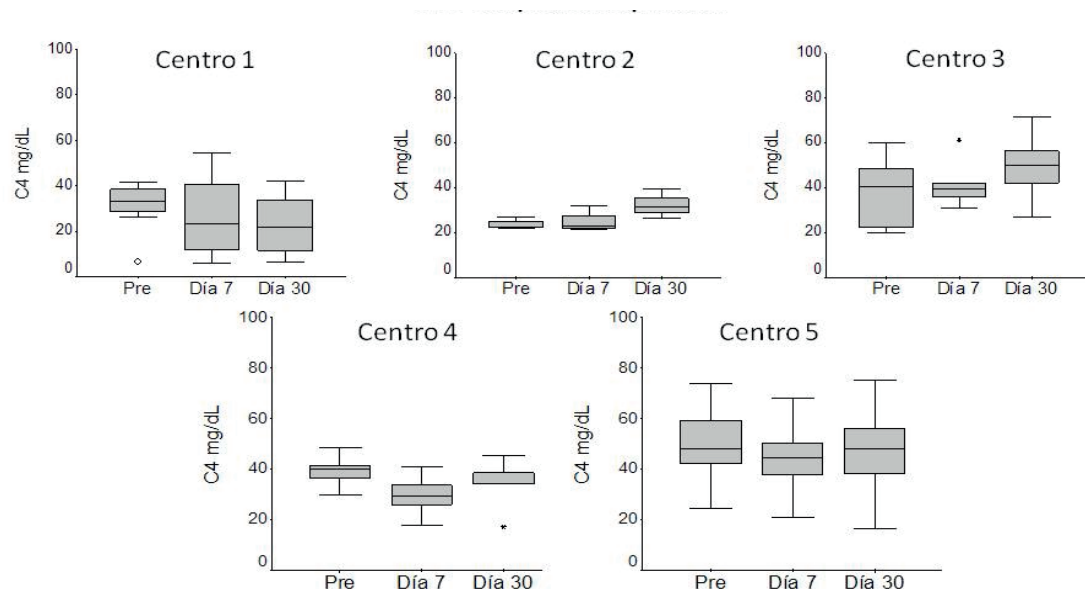
Centro 1= Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid; Centro 2= Hospital Universitario Valle de Hebrón, Barcelona; Centro 3= Hospital Universitario La Fe, Valencia; Centro 4= Hospital Universitario Doce de Octubre, Madrid; Centro 5= Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander.

Figura 21. Cinética de los niveles de complemento C3 antes y después del trasplante pulmonar en 5 hospitales españoles



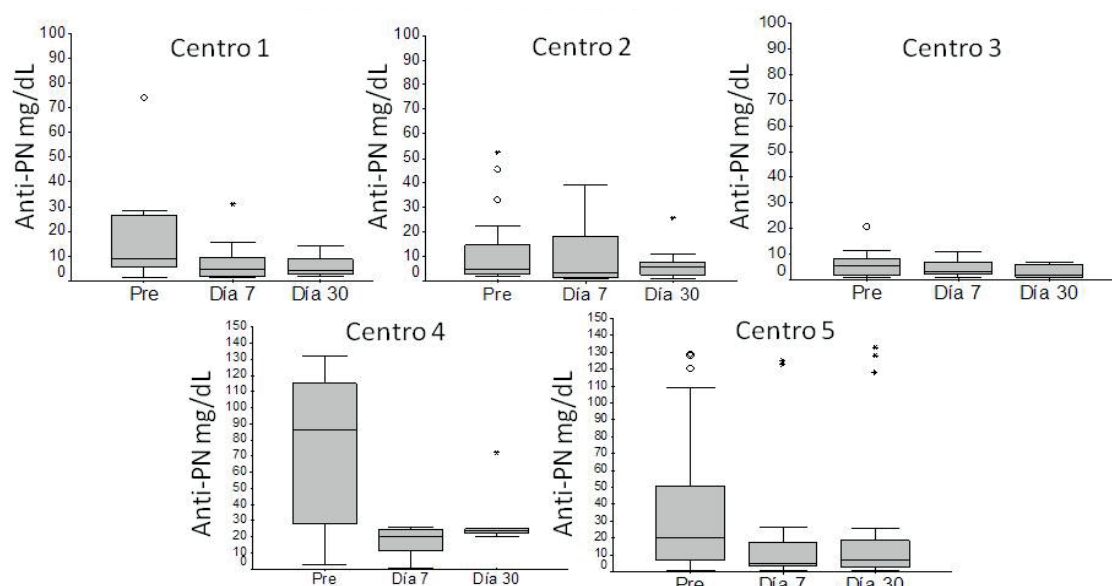
Centro 1= Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid; Centro 2= Hospital Universitario Valle de Hebrón, Barcelona; Centro 3= Hospital Universitario La Fe, Valencia; Centro 4= Hospital Universitario Doce de Octubre, Madrid; Centro 5= Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander. Complemento C3 en mg/dL, nefelometría.

Figura 22. Cinética de los niveles de complemento C4 antes y después del trasplante pulmonar en 5 hospitales españoles



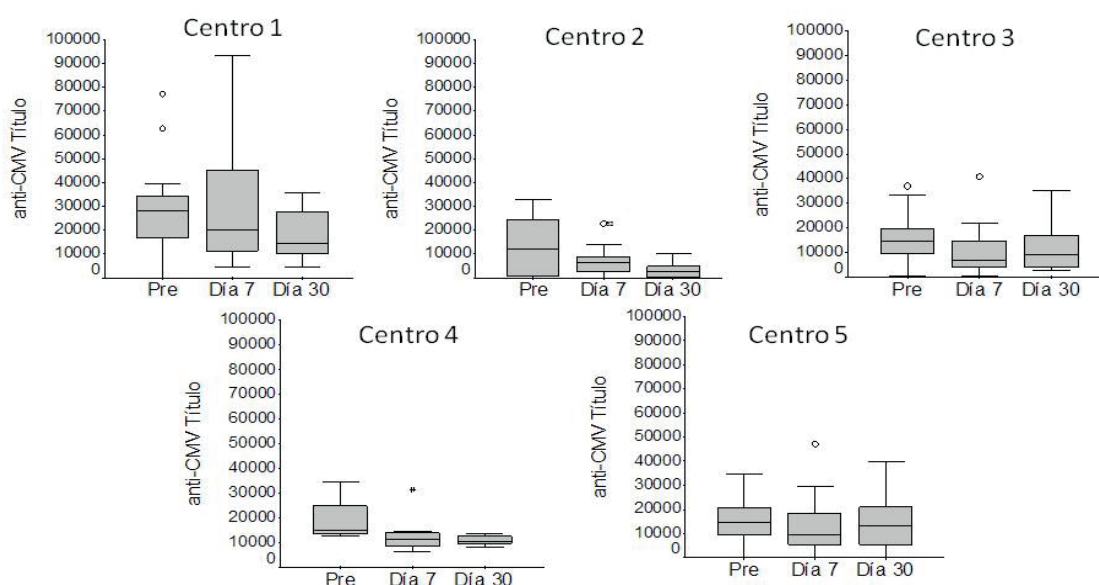
Centro 1= Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid; Centro 2= Hospital Universitario Valle de Hebrón, Barcelona; Centro 3= Hospital Universitario La Fe, Valencia; Centro 4= Hospital Universitario Doce de Octubre, Madrid; Centro 5= Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander. Complemento C4 en mg/dL, nefelometría.

Figura 23. Cinética de los niveles de anticuerpos anti-polisacárido de neumococo IgG antes y después del trasplante pulmonar en 5 hospitales



Centro 1= Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid; Centro 2= Hospital Universitario Valle de Hebrón, Barcelona; Centro 3= Hospital Universitario La Fe, Valencia; Centro 4= Hospital Universitario Doce de Octubre, Madrid; Centro 5= Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander. Anti-PN= anticuerpos anti-polisacárido de neumococo, mg/dL, ELISA..

Figura 24. Cinética de los niveles de anticuerpos anti-CMV IgG antes y después del trasplante pulmonar en 5 hospitales



Centro 1= Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid; Centro 2= Hospital Universitario Valle de Hebrón, Barcelona; Centro 3= Hospital Universitario La Fe, Valencia; Centro 4= Hospital Universitario Doce de Octubre, Madrid; Centro 5= Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander. Anti-CMV= anticuerpos anti-citomegalovirus.

3. Cinética detallada de cada biomarcador por centros participantes

3.1. Inmunoglobulinas

En todos los centros participantes hay una disminución significativa de niveles de inmunoglobulinas hasta el mes en comparación con el estudio basal. En los centros 1 y 3 el nivel es progresivamente menor hasta el mes. En los otros centros (2,4 y 5), tras la semana hay una tendencia a aumento, aunque siendo significativamente más bajos en relación con el basal.

3.2. Complemento

En todos los centros se produce un descenso significativo a la semana post-trasplante. Se detectaron diferencias entre centros en la cinética posterior a la semana. En el centro 1 el descenso continua hasta el mes, mientras que en los demás hay una tendencia de normalización de niveles.

4. Prevalencia de alteraciones inmunológicas

Las distintas prevalencias de alteraciones inmunológicas a lo largo del estudio se presentan en las Tablas 25 a 29.

4.1. Alteraciones inmunológicas en el estudio pre-trasplante.

Las alteración más frecuentes fue la presencia de niveles bajos de anticuerpos anti-PN (definidos como niveles < 5 mg/dL).

4.2. Alteraciones inmunológicas en el estudio de día 7 post-trasplante.

Más de la mitad de los pacientes desarrolló hipogammaglobulinemia IgG (definida como niveles < 600 mg/dL) y casi el 50% tuvo niveles bajos de anticuerpos anti-PN.

4.3. Alteraciones inmunológicas en el estudio de día 30 post-trasplante

Alrededor del 40% de pacientes tenía hipogammaglobulinemia IgG al mes post-trasplante. Se mantuvo una elevada prevalencia de pacientes con niveles bajos de anticuerpos anti-PN IgG.

Llama la atención que el descenso de niveles de IgG es más frecuente que el de los otros isotipos (IgA, IgM) en los 2 puntos de estudio post-trasplante.

4.4. Alteraciones inmunológicas acumulativas en los estudios post-trasplante

En la Tabla 26 se presenta la prevalencia acumulativa de alteraciones inmunológicas definidas como la presencia de las correspondientes alteraciones en al menos uno de los 2 puntos estudiados (día 7 y/o día 30). Llama la atención que casi un 70% de los pacientes desarrolló hipogammaglobulinemia IgG tras el trasplante de pulmón.

En la misma tabla se recoge información sobre la prevalencia de hipogammaglobulinemia utilizando distintos puntos de corte. Hasta un 28% de los pacientes tuvo, al menos en alguno de los dos estudios lo que se considera como hipogammaglobulinemia IgG grave (<400 mg/dL).

Hasta un 64% de pacientes tuvo niveles bajos de anticuerpos anti-PN tras el trasplante de pulmón.

4.5. Alteraciones inmunológicas mantenidas en los 2 estudios post-trasplante

En la Tabla 27 se presenta la prevalencia mantenida de alteraciones inmunológicas definidas como la presencia de las correspondientes anormalidades en los 2 puntos estudiados (día 7 y día 30). Hasta un 27% de los pacientes tuvo hipogammaglobulinemia IgG mantenida a lo largo del periodo de seguimiento inmunológico tras el trasplante de pulmón. Un tercio de pacientes se mostró con niveles por debajo de 5 mg/dl de anticuerpos específicos anti-PN.

4.6. Niveles de anticuerpos anti-CMV

Utilizando como referencia el nivel del percentil 95 observado en los individuos seronegativos para CMV en el estudio pre-trasplante, alrededor de un 15% de pacientes mostró niveles bajos en todos los puntos evaluados.

4.7. Niveles de BAFF en el estudio pre trasplante de pulmón

Usando como referencia los niveles descritos en la literatura de BAFF en individuos sanos (Según Kreutzaler y colaboradores) se puede decir que la mediana de niveles de este factor activador de linfocitos B era mayor en los pacientes en el momento de su inclusión en la lista de espera para trasplante pulmonar. Ningún paciente tuvo lo que se consideraría deficiencia de BAFF en suero (<300 pg/mL).

Tabla 25. Prevalencia de alteraciones inmunológicas en el trasplante pulmonar

Parámetros inmunológicos	Número	Prevalencia (%)
Pre-trasplante		
Hipogammaglobulinemia IgG (< 600 mg/dL)	5	5.2
Hipogammaglobulinemia IgA (< 80 mg/dL)	2	2
Hipogammaglobulinemia IgM (< 50 mg/dL)	10	10.3
Hipocomplementemia C3 (< 80 mg/dL)	1	1
Hipocomplementemia C4 (< 20 mg/dL)	4	4.3
Anti-PN IgG (< 5 mg/dL)	29	29.9
Día 7 post-trasplante		
Hipogammaglobulinemia IgG (< 600 mg/dL)	34	51.5
Hipogammaglobulinemia IgA (< 80 mg/dL)	5	7.6
Hipogammaglobulinemia IgM (< 50 mg/dL)	9	13.8
Hipocomplementemia C3 (< 80 mg/dL)	5	7.6
Hipocomplementemia C4 (< 20 mg/dL)	8	12.3
Anti-PN IgG (< 5 mg/dL)	32	47.8
Día 30 post-trasplante		
Hipogammaglobulinemia IgG (< 600 mg/dL)	25	42.4
Hipogammaglobulinemia IgA (< 80 mg/dL)	6	10.5
Hipogammaglobulinemia IgM (< 50 mg/dL)	5	8.8
Hipocomplementemia C3 (< 80 mg/dL)	4	7
Hipocomplementemia C4 (< 20 mg/dL)	7	12.3
Anti-PN IgG (< 5 mg/dL)	22	47.4

Anti-PN IgG= anticuerpos anti-polisacárido de neumococo IgG (mg/dL). Estudio prospectivo multicéntrico en 5 centros españoles.

Tabla 26. Prevalencia acumulada de alteraciones inmunológicas en el trasplante pulmonar

Parámetros inmunológicos	Número	Prevalencia (%)
Acumulado post trasplante (Día 7 y/o 30)		
Hipogammaglobulinemia IgG		
Hipogammaglobulinemia IgG (< 700 mg/dL)	55	80.9
Hipogammaglobulinemia IgG (< 600 mg/dL)	42	67.7
Hipogammaglobulinemia IgG (< 500 mg/dL)	32	52.5
Hipogammaglobulinemia IgG (< 400 mg/dL)	15	28.3
Hipogammaglobulinemia IgG (< 300 mg/dL)	4	8
Déficit de anticuerpos anti-polisacáridos		
Anti-PN IgG < 5 mg/dL	40	63.5
Anti-PN IgG < 1 mg/dL	5	10.2

Anti-PN IgG= anticuerpos anti-polisacárido de neumococo IgG (mg/dL). Estudio prospectivo multicéntrico en 5 centros españoles.

Tabla 27. Prevalencia acumulada de alteraciones inmunológicas mantenidas en el trasplante pulmonar

Parámetros inmunológicos	Número	Prevalencia (%)
Acumulado post trasplante (Día 7 y 30)		
Hipogammaglobulinemia IgG		
Hipogammaglobulinemia IgG (< 700 mg/dL)	23	40.4
Hipogammaglobulinemia IgG (< 600 mg/dL)	17	27
Hipogammaglobulinemia IgG (< 500 mg/dL)	10	15.6
Hipogammaglobulinemia IgG (< 400 mg/dL)	2	2.8
Hipogammaglobulinemia IgG (< 300 mg/dL)	-	-
Déficit de anticuerpos anti-polisacáridos (Día 7 y 30)		
Anti-PN IgG < 5 mg/dL	19	31.1
Anti-PN IgG < 1 mg/dL	1	1.3

Anti-PN IgG= anticuerpos anti-polisacárido de neumococo IgG (mg/dL). Estudio prospectivo multicéntrico en 5 centros españoles.

Tabla 28. Prevalencia de alteraciones inmunológicas en el trasplante pulmonar: Anticuerpos anti-citomegalovirus IgG.

Niveles de anticuerpos anti-CMV en el estudio Pre-Trasplante (pg/ml) en individuos seropositivos

CMV.0

Mean		27 196,731
Median		20015,000
Std. Deviation		27789,420
Minimum		28,0
Maximum		150160,0
Percentiles	5	1751,000
	95	108674,200

Niveles de anticuerpos anti-CMV en el estudio Pre-Trasplante (pg/ml) en individuos seronegativos.

CMV.0

Mean		662,750
Median		112,500
Std. Deviation		1011,902
Minimum		1,0
Maximum		2914,0
Percentiles	5	1,000
	95	2914,000

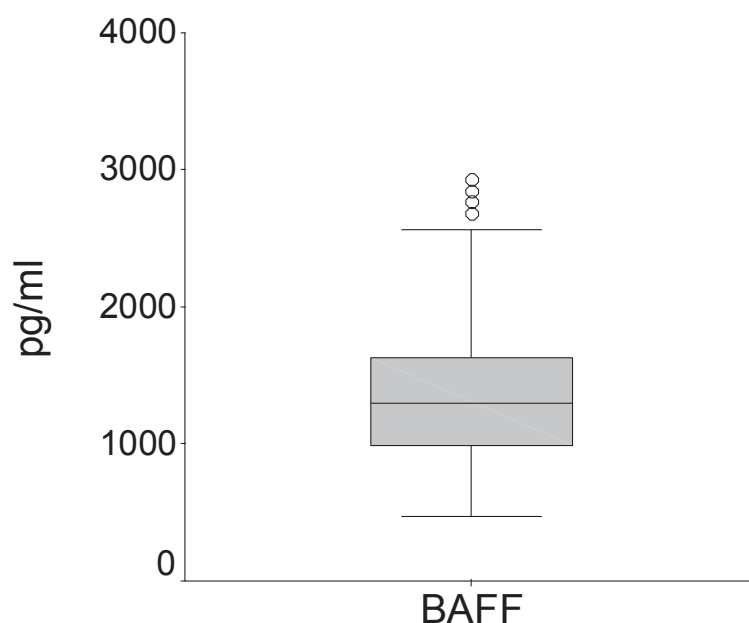
Prevalencia de niveles bajos de anticuerpos anti-CMV (<3000: valor aproximativo del percentil 95 de individuos seronegativos)

Paciente	N (%)
Incluidos en lista de espera para trasplante	15 (16.1)
Día 7 post trasplante	9 (13.8)
Día 30 post trasplante	9 (15.8)

Tabla 29. Prevalencia de alteraciones inmunológicas en el trasplante pulmonar: Niveles basales de BAFF

Niveles de BAFF en el estudio Pre-Trasplante (pg/ml)

BAFF		
Mean		1362,5000
Median		1298,0000
Std. Deviation		550,8647
Minimum		468,00
Maximum		2928,00
Percentiles	5	528,5500
	95	2660,4500



Niveles normales de BAFF: 300-2250 pg/mL.

Valor de la mediana en 52 adultos sanos: 600 pg/mL.

Según Kreutzaler et al: J Immunol 2011

Prevalencia de niveles bajos de BAFF (<300 pg/ml) en pacientes incluidos en lista de espera de Trasplante Pulmonar: 0%

5. Estudios de asociación entre alteraciones inmunológicas y desarrollo de infecciones

5.1. Factores de riesgo de infecciones oportunistas

Durante el seguimiento de 6 meses tras el trasplante de pulmón 15 pacientes (17.04%) tuvieron al menos un episodio de infección oportunista definida como eventos infecciosos que requirieron terapia antimicrobiana IV cuya etiología fue el citomegalovirus (n=6) o una infección fúngica invasiva (n=9).

Los pacientes con infección oportunista tuvieron más frecuentemente hipogammaglobulinemia IgG a la semana post-trasplante (Tabla 30).

De las variables inmunológicas estudiadas, la presencia de hipogammaglobulinemia IgG (IgG < 600 mg/dL) fue un factor de riesgo independiente tras ajuste por variables clínicas (Tabla 31). En la Figura 25 se puede ver que la supervivencia libre de infección oportunista fue significativamente más baja en los pacientes con hipogammaglobulinemia IgG a los 7 días tras el trasplante pulmonar.

Figura 25. Análisis de supervivencia para desarrollo de infección oportunista en un estudio multicéntrico de 5 hospitales españoles según el nivel de IgG del día 7 post-trasplante

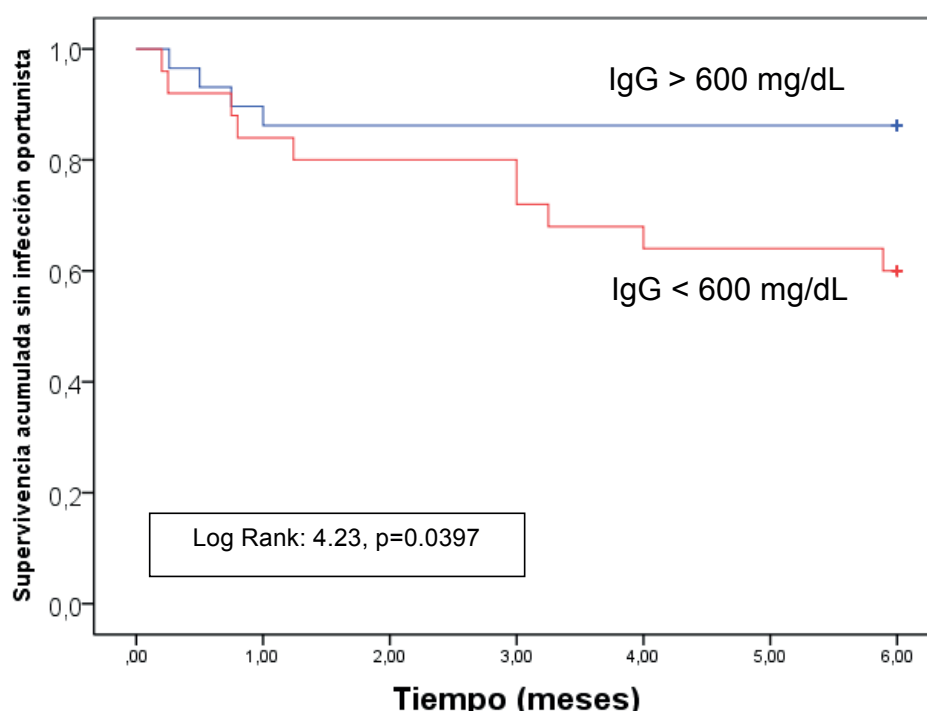


Tabla 30. Factores de riesgo inmunológicos de infección oportunista

Parámetros inmunológicos	Infección	No Infección	p
Pre-trasplante	Prevalencia %		
Hipogammaglobulinemia IgG (< 600 mg/dL)	0	6.25	0.46
Hipogammaglobulinemia IgA (< 80 mg/dL)	54.5	34.04	0.18
Hipogammaglobulinemia IgM (< 50 mg/dL)	14.3	10.42	0.50
Hipocomplementemia C3 (< 80 mg/dL)	0	0	-
Hipocomplementemia C4 (< 20 mg/dL)	0	6.3	0.45
Anti-PN IgG (< 5 mg/dL)	35.7	31.3	0.49
Día 7 post-trasplante			
Hipogammaglobulinemia IgG (< 600 mg/dL)	71.4	37.5	0.028
Hipogammaglobulinemia IgA (< 80 mg/dL)	14.3	2.5	0.098
Hipogammaglobulinemia IgM (< 50 mg/dL)	7.1	10.2	0.60
Hipocomplementemia C3 (< 80 mg/dL)	7.1	5	0.60
Hipocomplementemia C4 (< 20 mg/dL)	7.7	12.2	0.55
Anti-PN IgG (< 5 mg/dL)	50	41.5	0.40
Día 30 post-trasplante			
Hipogammaglobulinemia IgG (< 600 mg/dL)	43.1	39.4	0.46
Hipogammaglobulinemia IgA (< 80 mg/dL)	16.6	3.1	0.18
Hipogammaglobulinemia IgM (< 50 mg/dL)	16.6	6.3	0.29
Hipocomplementemia C3 (< 80 mg/dL)	8.3	6.3	0.63
Hipocomplementemia C4 (< 20 mg/dL)	8.3	15.6	0.47
Anti-PN IgG (< 5 mg/dL)	50	43.8	0.49

Anti-PN IgG= anticuerpos anti-polisacárido de neumococo IgG (mg/dL). Estudio prospectivo multicéntrico en 5 centros españoles. Infección: Infección oportunista: Infección CMV o infección fúngica invasiva.

Tabla 31. Análisis de Regresión Logística para identificar pacientes sometidos a trasplante de pulmón en riesgo de infección oportunista

Factores de riesgo	Regresión Logística		
	OR	IC 95%	p
Análisis univariable			
IgG < 600 al día 7 post-TP	4.17	1.11-15.67	0.0347
IgA < 80 mg/dL al día 7 post-TP	6.50	0.54-78.09	0.14
IgM < 50 mg/dL al día 7 post-TP	0.67	0.69-6.59	0.74
C3 < 80 mg/dL al día 7 post-TP	1.46	0.12-17.48	0.76
C4 < 20 mg/dL al día 7 post-TP	0.60	0.06-5.66	0.65
Anti-PN IgG < 5 mg/dL al día 7 post-TP	1.41	0.42-4.77	0.58
Anti-PN IgM < 5 mg/dL al día 7 post-TP	1.15	0.33-4.07	0.82
Anti-PN IgA < 5 mg/dL al día 7 post-TP	2.07	0.60-7.17	0.24
Anti-CMV < 3.98 Log Título*	1.91	0.56-6.60	0.30
Centro participante	0.94	0.75-1.19	0.64
Indicación del trasplante	0.65	0.35-1.19	0.17
Trasplante urgente	3.99	0.51-31.65	0.18
Infección pre-TP	0.42	0.07-2.41	0.33
Infección tratada por vía IV post-TP	5.80	1.19-28.26	0.029
Receptor seronegativo para CMV	6.59	0.97-44.85	0.0536
Análisis Multivariable			
IgG < 600 al día 7 post-TP	5.37	1.23-23.53	0.0257
Infección tratada por vía IV post-TP	3.90	0.65-23.50	0.14
Receptor seronegativo para CMV	7.08	0.84-59.71	0.07

OR, odds ratio; IC, intervalo de confianza al 95%; Infección oportunista definida como: infección CMV o infección fúngica; TP, trasplante pulmonar.

*Mediana del Log base 10 del título de anti-CMV el día 7 post-trasplante.

5.2. Factores de riesgo de infecciones globales tratadas por vía intravenosa

Durante el seguimiento de 6 meses tras el trasplante de pulmón 41 pacientes (46.59 %) tuvieron al menos un episodio de infección grave definida como cualquier evento infeccioso que requirió terapia antimicrobiana iv. cuyas etiologías se resumen en la Tabla 32.

Los pacientes con infección que requirieron terapia intravenosa tuvieron niveles más altos de la citocina BAFF en el estudio pre-trasplante. En las curvas ROC el mejor punto de corte de asociación para la asociación entre niveles de BAFF y la variable infección fue de 1400 pg/mL. Los pacientes que desarrollaron infecciones oportunistas tuvieron más prevalencia de este marcador (BAFF > 1400 pg/mL).

Pacientes con niveles de BAFF >1400 pg/mL tuvieron un riesgo 3 veces mayor de desarrollo de este tipo de infecciones (Tabla 34). En el análisis multivariable esta variable permaneció en el modelo de regresión pero perdió significación estadística tras ajuste de la variable clínica que se asoció a riesgo de infección (uso de inducción con basiliximab).

Tabla 32. Tipo de microorganismos detectados durante el seguimiento

AGENTE INFECCIOSO

	Frequency	Percent	Cumulative Percent
Acinetobacter baumannii	2	4,9	4,9
Aspergillus fumigatus	3	7,3	12,2
Candida albicans	2	4,9	17,1
CMV	4	9,8	26,8
Enterococcus faecalis	1	2,4	29,3
Escherichia coli	1	2,4	31,7
Escherichia coli, Aspergillus fumigatus	1	2,4	34,1
Infección bacteriana	3	7,3	41,5
Infección fúngica	1	2,4	43,9
Klebsiella pneumoniae	1	2,4	46,3
Otros	7	17,1	63,4
Proteus mirabilis	1	2,4	65,9
Pseudomona aeruginosa	6	14,6	80,5
Pseudomona aeruginosa, Acinetobacter baumannii, CMV	1	2,4	82,9
Pseudomona aeruginosa, Aspergillus fumigatus	1	2,4	85,4
Pseudomona putida, Serratia marcescens, CMV	1	2,4	87,8
Serratia marcescens	1	2,4	90,2
Staphylococcus aureus	2	4,9	95,1
Stenotrophomonas maltophilia	1	2,4	97,6
Stenotrophomonas maltophilia, Aspergillus fumigatus	1	2,4	100,0
Total	41	100,0	

Tabla 33. Factores de riesgo inmunológicos de infección tratada por vía intravenosa

Parámetros inmunológicos	Infección	No Infección	p
Pre-trasplante	Prevalencia %		
Hipogammaglobulinemia IgG (< 600 mg/dL)	5.13	6.9	0.76
Hipogammaglobulinemia IgA (< 80 mg/dL)	34.3	40.7	0.60
Hipogammaglobulinemia IgM (< 50 mg/dL)	10.3	17.2	0.40
Hipocomplementemia C3 (< 80 mg/dL)	0	3.4	0.24
Hipocomplementemia C4 (< 20 mg/dL)	7.7	3.6	0.48
Anti-PN IgG (< 5 mg/dL)	28.2	37.9	0.40
Día 7 post-trasplante			
Hipogammaglobulinemia IgG (< 600 mg/dL)	53.1	48.2	0.71
Hipogammaglobulinemia IgA (< 80 mg/dL)	9.3	3.4	0.35
Hipogammaglobulinemia IgM (< 50 mg/dL)	9.4	14.3	0.50
Hipocomplementemia C3 (< 80 mg/dL)	9.4	3.4	0.35
Hipocomplementemia C4 (< 20 mg/dL)	12.1	11.1	0.90
Anti-PN IgG (< 5 mg/dL)	36.4	55,2	0.14
Día 30 post-trasplante			
Hipogammaglobulinemia IgG (< 600 mg/dL)	43.3	34.7	0.53
Hipogammaglobulinemia IgA (< 80 mg/dL)	10.3	9.1	0.88
Hipogammaglobulinemia IgM (< 50 mg/dL)	10.3	9.1	0.88
Hipocomplementemia C3 (< 80 mg/dL)	6.9	6.3	0.77
Hipocomplementemia C4 (< 20 mg/dL)	10.3	18.2	0.42
Anti-PN IgG (< 5 mg/dL)	37.9	54.5	0.24

Anti-PN IgG= anticuerpos anti-polisacárido de neumococo IgG (mg/dL). Estudio prospectivo multicéntrico en 5 centros españoles. Infección: infección tratada por vía intravenosa.

Tabla 34. Análisis de Regresión Logística para identificar pacientes sometidos a trasplante de pulmón en riesgo de infección tratada por vía intravenosa

Factores de riesgo	Regresión Logística		
	OR	IC 95%	p
Análisis univariable			
BAFF >1400 pg/mL pre-TP*	3.48	1.13-10.73	0.03
IgG < 600 mg/dL el día 7	1.21	0.44-3.32	0.71
C3 < 80 mg/dL el día 7	2.89	0.28-29.42	0.37
Anti-CMV < 3.98 Log Título**	1.51	0.54-4.19	0.42
Centro participante	1.03	0.86-1.24	0.68
Indicación del trasplante	0.90	0.59-1.37	0.63
Trasplante urgente	0.6	0.12-2.91	0.53
Infección pre-TP	0.68	0.22-2.12	0.51
Inducción con Basiliximab	4.69	1.49-14.74	0.008
Receptor seronegativo para CMV	0.48	0.11-2.18	0.28
Rechazo agudo tratado	0.67	0.27-1.69	0.39
Receptor seronegativo para VHS	0.68	0.16-2.85	0.69
Duración trasplante > 7 horas	2.31	0.49-10.81	0.28
Tiempo en UCI > 28 días	1.13	0.34-3.75	0.85
Análisis Multivariable			
BAFF >1400 pg/mL pre-TP	2.97	0.88-9.98	0.07
Inducción con Basiliximab	2.34	0.54-10.11	0.14

BAFF, B-cell activating factor of the TNF family; OR, Odds ratio;

IC, intervalo de confianza al 95%; TP, trasplante pulmonar; UCI, unidad de cuidados

Intensivos; VHS, virus herpes simple. * Valor de corte determinado en curva ROC

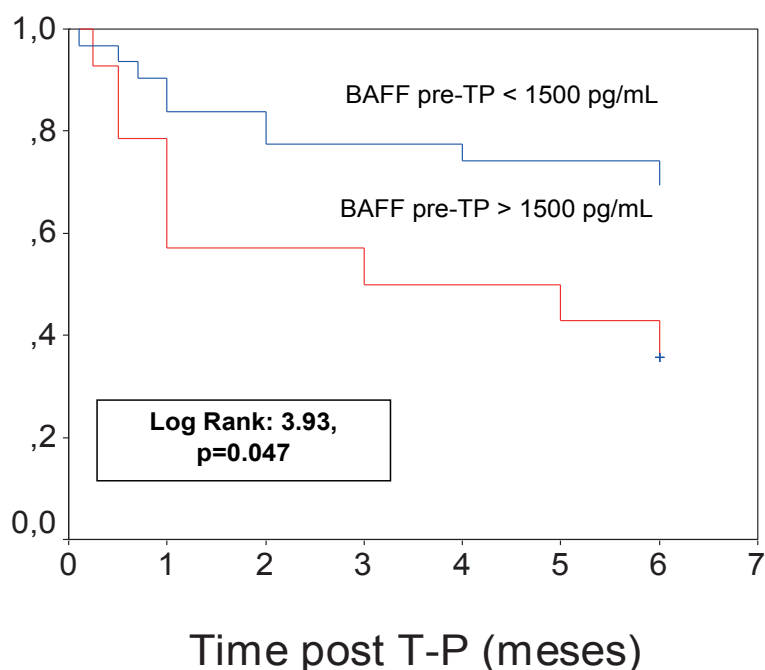
** Mediana del Log base 10 del título de anti-CMV el día 7 post-trasplante.

5.3. Factores de riesgo de rechazo agudo tratado

Durante el seguimiento de 6 meses tras el trasplante de pulmón 30 pacientes (34.09%) tuvieron al menos un episodio de rechazo agudo tratado.

Los pacientes con esta complicación tuvieron niveles más altos de la citocina BAFF en el estudio pre-trasplante. En las curvas ROC el mejor punto de corte de asociación para la asociación entre niveles de BAFF y la variable rechazo agudo tratado fue de 1500 pg/mL. Pacientes con niveles de BAFF >1500 pg/mL tuvieron un riesgo 4 veces mayor de desarrollo de rechazo agudo (Tabla 35). En el análisis multivariable esta variable permaneció en el modelo de regresión siendo independiente tras ajuste de las variables clínicas que se asociaron a riesgo de rechazo en este estudio multicéntrico. En la Figura 26 se puede ver que la supervivencia libre de rechazo agudo tratado fue significativamente más baja en los pacientes con niveles más altos de BAFF en el estudio pre-trasplante (>1500 pg/mL).

Figura 26. Análisis de supervivencia para desarrollo de rechazo agudo tratado en un estudio multicéntrico de 5 hospitales españoles según el nivel de BAFF en el estudio pre-trasplante



BAFF: B-cell activating factor of the TNF family. TP: Trasplante pulmonar

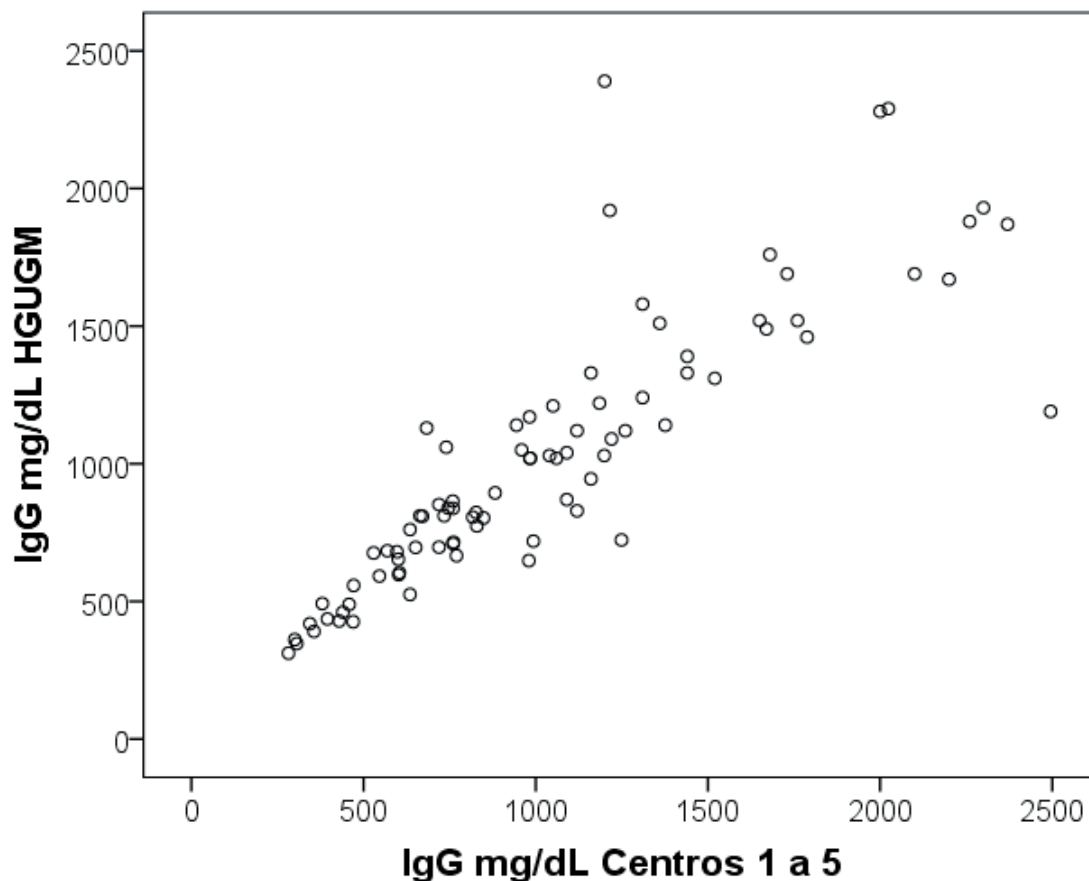
Tabla 35. Análisis de Regresión Logística para identificar pacientes sometidos a trasplante de pulmón en riesgo de rechazo agudo tratado

Regresión Logística			
Factores de riesgo	OR	IC 95%	p
Análisis univariable			
BAFF >1500 pg/mL pre-TP	3.57	1.06-12.11	0.041
IgG >1400 mg/dL	2.14	0.77-6.00	0.14
Centro participante	0.87	0.72-1.07	0.19
Indicación del trasplante	1.18	0.77-1.82	0.45
Sexo del receptor (mujer)	3.19	1.09-9.33	0.034
Infección pre-TP	3.26	0.97-10.88	0.055
Infección tratada por vía IV post-TP	0.67	0.27-1.69	0.39
Infección oportunista post-TP	1.18	0.36-3.87	0.78
Análisis Multivariable			
BAFF >1500 pg/mL pre-TP	7.55	0.73-78.08	0.08
Sexo del receptor (mujer)	2.55	0.42-15.52	0.31
Infección pre-TP	1.09	0.22-5.33	0.91
OR, odds ratio; IC, intervalo de confianza; BAFF, B-cell activating factor of the TNF family			

6. ESTUDIO DE LA CORRELACIÓN DE LOS RESULTADOS DE BIOMARCADORES DE INMUNIDAD HUMORAL ENTRE CENTROS PARTICIPANTES Y EL LABORATORIO DE REFERENCIA HGUGM

En las Tablas 36 y 37 se presentan las correlaciones que se obtuvieron entre los resultados de las muestras aleatorias testadas en algunos centros participantes y en el laboratorio de referencia del estudio en el HGUGM. Se obtuvieron buenas correlaciones para los biomarcadores evaluados, incluyendo IgG y C3.

Tabla 36. Correlación de los resultados de IgG entre centros participantes y el laboratorio de referencia HGUGM



Centros participantes: Hospital Universitario Puerta de Hierro (Madrid) [Centro 1], Hospital del Valle de Hebrón (Barcelona) [Centro 2], Hospital Universitario la Fe (Valencia) [Centro 3], Hospital Universitario Doce de Octubre (Madrid) [Centro 4], Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (Santander) [Centro 5].

Centro de referencia HGUGM: Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Madrid). Laboratorio de Inmunoquímica. Acreditado por norma ISO EN 15189 ENAC.

Técnica utilizada: Nefelometría cinética.

Unidades: mg/dL.

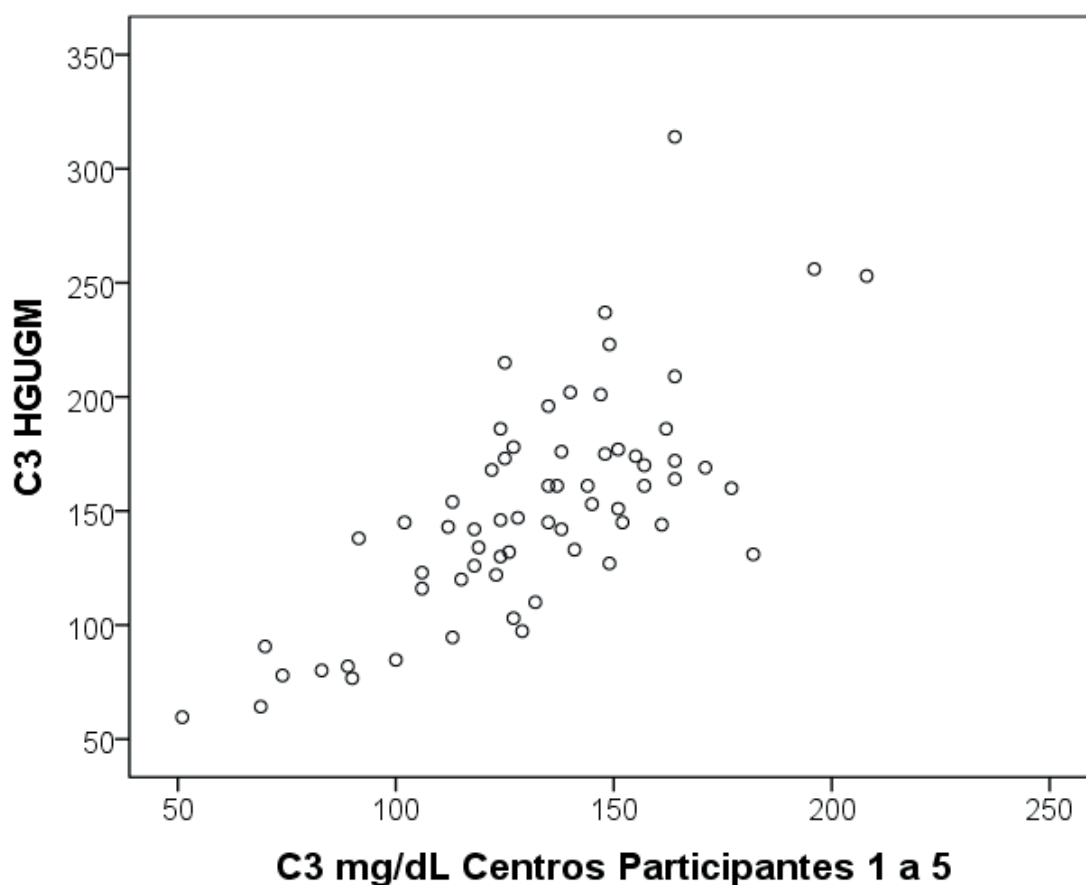
Número de muestras testadas: 107

Preservación de muestras hasta realización de la técnica: -80 grados C.

Coefficiente de correlación de Pearson: 0.85

Significación bilateral: $p < 0.001$

Tabla 37. Correlación de los resultados de C3 entre centros participantes y el laboratorio de referencia HGUGM



Centros participantes: Hospital Universitario Puerta de Hierro (Madrid) [Centro 1], Hospital del Valle de Hebrón (Barcelona) [Centro 2], Hospital Universitario la Fe (Valencia) [Centro 3], Hospital Universitario Doce de Octubre (Madrid) [Centro 4], Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (Santander) [Centro 5].

Centro de referencia HGUGM: Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Madrid). Laboratorio de Inmunoquímica. Acreditado por norma ISO EN 15189 ENAC.

Técnica utilizada: Nefelometría

Unidades: mg/dL.

Número de muestras testadas: 107

Preservación de muestras hasta realización de la técnica: -80 grados C.

Coeficiente de correlación de Pearson: 0.72

Significación bilateral: $p < 0.001$

VI. DISCUSIÓN

El estudio planteado en la tesis trata de responder a la pregunta de si la monitorización inmunológica puede ser útil para identificar mejor a los pacientes sometidos a trasplante de pulmón que desarrollan infecciones en el periodo post-trasplante. Tras el trasplante pulmonar se produce un estado de inmunosupresión, sin embargo son relativamente pocos los estudios que han cuantificado esta situación clínica. Es más, en la práctica clínica habitual no suelen realizarse pruebas inmunológicas de manera protocolizada, exceptuando las pruebas de histocompatibilidad, el recuento leucocitario y linfocitario mediante el hemograma, las serologías IgG a distintos virus y la prueba de hipersensibilidad tuberculínica, para decidir las profilaxis antimicrobianas. Posteriormente no se suele hacer un seguimiento inmunológico cuantitativo y con un protocolo estandarizado en los aspectos que se abordan en este trabajo original.

Los resultados obtenidos en este estudio evidencian, de manera cuantitativa y comparativa, el impacto global de la terapia inmunosupresora aplicada en pacientes trasplantados de pulmón en España (representados por cinco unidades trasplantadoras) sobre algunas inmunoproteínas cuya medición se encuentra al alcance de todos los laboratorios de inmunología de rutina.

En “Pacientes y Metodología”, se exponen los criterios de selección de pacientes y la estrategia terapéutica a seguir que es similar entre centros, salvo la utilización de inducción que se concentra principalmente en dos centros y comprende aproximadamente un 30% de la población estudiada. Es el primer estudio multicéntrico que se ha hecho en este campo a nivel mundial, al no haber publicaciones con esta metodología a la fecha actual.

El análisis de datos inicial detalla los valores de los parámetros inmunológicos y las prevalencias de las alteraciones de los mismos, de los parámetros inmunológicos en los distintos centros en conjunto y por separado. Esta información detallada será muy útil para futuros estudios en este campo, constituyendo una referencia única en trasplante pulmonar en lo que se refiere a monitorización de alteraciones inmunológicas abordables al pie del paciente. Algunas de estas alteraciones han

sido utilizadas en pacientes inmunodeprimidos (93). Otras han servido para adoptar pautas terapéuticas (93-95).

Desde el punto de vista de cinético, los niveles séricos de IgG, de IgA de IgM y de factores del complemento C3 y C4 presentaron descensos significativos con respecto al basal. Esta caída simultánea de varios parámetros relevantes de la inmunidad humoral en conjunto podría explicar, al menos en parte, la mayor tendencia a infecciones en los pacientes trasplantados.

La cinética en la fase temprana del estudio (niveles a la semana del trasplante) muestra que los cambios son similares en todos los centros participantes, pudiendo ser consecuencia, al menos en parte, de aspectos relacionados a la técnica quirúrgica. Sin embargo, entre la semana y el mes se observan algunas diferencias en algunos parámetros que afectan sobre todo a los factores C3 y C4 del complemento. Estas diferencias podrían explicar parcialmente por qué en la fase del análisis de asociación con infecciones no se han detectado datos significativos para estos parámetros.

En términos generales en todos los centros hay una disminución del título de los anticuerpos específicos anti-CMV y anti-polisacárido de neumococo.

Oshumi y cols describieron recientemente disminución de niveles de IgG, IgA e IgM a los 3 meses tras el trasplante de pulmón en un estudio retrospectivo realizado en Japón entre 2008 y 2013, un periodo similar a nuestro estudio (96). En otro estudio retrospectivo, Chambers y cols describen niveles bajos de IgG a los 47 y 72 meses tras el trasplante (97). Esto sugiere que el descenso de niveles de inmunoglobulinas en relación con el basal se mantiene durante un largo periodo tras el trasplante pulmonar. Futuros estudios prospectivos, deberán caracterizar la cinética de estos marcadores más allá del mes. La importancia de hasta cuándo un biomarcador se asocia a riesgo de infección radica en poder determinar medidas profilácticas, que suelen conllevar efectos adversos y secundarios, estratificando por pacientes de riesgo y delimitando cuál es la estrategia más adecuada en los distintos tiempos, de una forma personalizada pero también estandarizada con la contribución de parámetros inmunológicos.

En la tesis se describen las prevalencias de alteraciones inmunológicas. Cabe resaltar que el desarrollo de hipogammaglobulinemia IgG por debajo del rango inferior de la normalidad (<600 mg/dl) es un fenómeno que tiene una alta prevalencia en los trasplantados de pulmón en todos los centros, sobre todo en el período inicial post-trasplante (día 7), lo cual podría atribuirse a factores intra y perioperatorios; sin embargo la persistencia de ésta alteración hasta el día 30 en una proporción de aproximadamente 42% de pacientes demuestra que un grupo importante de ellos presenta comprometida la inmunidad humoral representada por un marcador robusto y medible como es la IgG. Yip y colaboradores describieron que el uso de micofenolato se asoció a hipogammaglobulinemia post-trasplante (86).

Es interesante ver que la prevalencia de anomalías en los otros isotipos de inmunoglobulina, IgA e IgM es menor. Una explicación parcial radica en que se trata de moléculas con mayor peso molecular, por lo que es más difícil su pérdida proteica.

En comparación con la prevalencia de hipogammaglobulinemia IgG, la presencia de hipocomplementemia C3 y C4 es baja. También lo es comparativamente con lo observado en el otro trasplante de órgano sólido intratorácico, el trasplante cardiaco. Sarmiento y cols describen prevalencias de alrededor de 30% de hipocomplementemia C3 en trasplante cardiaco mientras que en este estudio no llega al 10% (77, 98-100). Diferencias en el procedimiento técnico del trasplante podrían explicar esta diferencia. No tenemos referencia de otros trabajos realizados en trasplante pulmonar. Cuando utilizamos los descriptores "*lung transplantation*" y "*hypocomplementemia*" en Medline no obtenemos ningún resultado.

Para incluir una aproximación a la funcionalidad de producción de anticuerpos incluimos la determinación de anticuerpos anti-neumococo. Utilizando un punto de corte de 5 mg/dL hemos observado una elevada prevalencia de niveles bajos de anticuerpos antineumococo. Este punto de corte se ha visto asociado a riesgo de infección en trasplante cardiaco. Esto llama la atención ya que en los protocolos de trasplante se incluye la vacuna de neumococo y en la época que se hizo el estudio se utilizaba la vacuna polisacárida de 23 serotipos. En adultos inmunocompetentes es

frecuente ver que los niveles post vacunales suelen ser > 27 mg/dL. Una limitación de este test en el contexto actual se debería al uso de vacuna conjugada con proteína de 13 serotipos, ya que el test utilizado evalúa principalmente la respuesta vacunal de producción de anticuerpos frente a antígenos T-independientes (polisacáridos). A partir de ahora habría que utilizar otra forma de medir la respuesta vacunal a antígenos polisacáridos aplicando una vacuna no conjugada. Otra potencial utilidad del estudio de la cinética de ésta respuesta consiste en que probablemente los esquemas estándar de re-vacunación que se utilizaban tras la vacuna polisacárida de neumococo (establecidos cada 5 años) quizás no sean apropiados en algunos individuos.

La medición del título cuantitativo de anticuerpos anti-CMV es coherente con la descripción del estado de seronegatividad pre-trasplante obtenido de las serologías cualitativas aportadas por los centros. En la población de seropositivos el rango de valores es muy amplio, no todos tienen la misma concentración por lo que será interesante seguir evaluando el potencial impacto de estas diferencias en relación con el desarrollo de infección por CMV en estudios con seguimiento más prolongados, ya que el número de eventos específicos de este tipo en nuestro estudio ha sido bajo. Este hecho se atribuye a que la mayoría de pacientes recibían profilaxis antiviral durante éste tiempo.

Nos ha llamado la atención que la mediana de BAFF en el estudio pre-trasplante es mayor que la descrita en adultos sanos. Esto podría deberse a la patología pulmonar terminal de base de los pacientes que determina un estado de mayor activación inmunológica, lo cual se analizará más adelante.

A lo largo del trabajo se describen alteraciones inmunológicas asociadas a la incidencia de infecciones en general e infecciones oportunistas producidas por CMV y hongos. Asimismo y considerando que un tercio de los pacientes presentan rechazo agudo tratado en los primeros 6 meses post trasplante, se analiza la asociación de los biomarcadores con éste fenómeno en el contexto de un estudio multicéntrico prospectivo.

Se recogieron las características clínicas que se suelen relacionar con riesgo

de infecciones y rechazos, para introducirlas en los modelos multivariantes de regresión.

Uno de los objetivos principales de la tesis era evaluar la asociación entre alteraciones de la inmunidad humoral y el desarrollo de infecciones graves. Goldfarb (73) y Yamani y cols (74) sugirieron inicialmente el interés y relevancia de la posible asociación entre la hipogammaglobulinemia IgG e infección grave en el trasplante pulmonar y cardiaco, respectivamente. En nuestro país, Sarmiento y cols (76-77) ampliaron estas observaciones en cohortes de trasplante cardiaco con 2 protocolos de inducción distintos. En un primer estudio se detectó la asociación entre hipogammaglobulinemia IgG e infección grave en pacientes que recibieron inducción con ATGAM (76). Posteriormente se detectaron resultados similares en receptores cardiacos que recibieron inducción con anticuerpos anti-CD25 (77). Recientemente el mismo grupo ha validado esta asociación en un estudio prospectivo multicéntrico de trasplante cardiaco, realizado en paralelo con el de trasplante pulmonar (95). En el modelo de estudio de trasplante cardiaco se ha confirmado la relevancia de la hipogammaglobulinemia IgG como marcador precoz de riesgo de infecciones severas pero que sumando el riesgo conferido por alteraciones de otros componentes del sistema inmune, también evaluados en esta tesis como son los factores de complemento, pueden identificar con elevada fuerza de asociación a pacientes que presentarán infecciones graves post-trasplante (99-100).

Los estudios previos en trasplante pulmonar se hicieron en el contexto de una inmunosupresión distinta a la que actualmente se utiliza, demostrando que la hipogammaglobulinemia IgG era un factor de riesgo de infección oportunista, utilizando una definición de evento similar a la empleada en la tesis doctoral. El hecho de la confirmación de la asociación entre hipogammaglobulinemia IgG e infección oportunista en el contexto actual es muy importante ya que demuestra la validez del biomarcador en diferentes contextos de inmunosupresión. Chambers y col también han encontrado asociación entre hipogammaglobulinemia e infección fúngica, analizando retrospectivamente los niveles de IgG a las 47 y 72 semanas (97). Esto puede significar que la hipogammaglobulinemia IgG es factor de riesgo

de infección oportunista en varios periodos post-trasplante, el temprano, como lo observado en la tesis y más allá de los 3 meses.

Otros estudios recientes no han detectado asociación con el desarrollo de infecciones como son las infecciones respiratorias adquiridas en la comunidad (101).

En la tesis no hemos detectado asociación entre hipogammaglobulinemia IgG e infecciones globales tratadas por vía intravenosa. Se utilizó esta definición de infección ya que en los estudios de trasplante cardiaco resultó claramente asociada a riesgo de infección. La interpretación que hacemos de esta falta de asociación es que debido a la alta frecuencia del evento infección global (donde se consideran infecciones bacterianas, víricas o fúngicas), el biomarcador no es capaz de discriminar adecuadamente a los casos susceptibles. Cuando se analiza en un modelo de regresión logística multivariable el riesgo de desarrollo de infecciones oportunistas severas en presencia de hipogammaglobulinemia IgG <600 mg/dL a día 7 post trasplante, sí existe un alto riesgo con significancia estadística en coherencia con estudios previos, tal como se expone anteriormente.

En otros trasplantes de órgano sólido, como en el trasplante cardiaco (77) y en el renal (88,102), se ha demostrado en análisis de regresión multivariantes que la hipogammaglobulinemia IgG sí se asocia significativamente con infecciones en general. Dado que el tamaño muestral de esta tesis no llega al utilizado en los estudios citados de trasplante cardiaco y renal, será necesaria una mayor evaluación de estos conceptos en un mayor número de pacientes.

Otra diferencia llamativa entre lo observado en trasplante pulmonar y cardiaco es la falta de asociación con infección de alteraciones cuantitativas del complemento C3 y C4 que se ha observado en los receptores de pulmón, mientras que en los transplantados cardiacos la hipocomplementemia C3 (definida como niveles < 80 mg/dL) es un factor de riesgo relevante no solo de infección global, sino también de algunas infecciones específicas como bacterianas o por CMV (77). A falta de estudios que hayan estudiado la prevalencia de hipocomplementemia C3 y C4 en

trasplante de pulmón, queda por establecer por qué se producen estas diferencias.

La indicación de la vacunación anti-neumocócica en los portadores de patología pulmonar crónica, hizo que se eligiera a los anticuerpos anti-neumococo IgG como posibles indicadores funcionales de respuesta frente a antígenos polisacáridos. Este marcador está ampliamente validado como marcador de la respuesta inmunológica de producción de anticuerpos timo- independientes. Este método diagnóstico de respuesta inmune específica a antígenos se utiliza en el campo médico del diagnóstico de inmunodeficiencias primarias de anticuerpos para discriminar la capacidad individual de respuesta inmune T-independiente (frente a antígenos polisacáridos como los contenidos en la vacuna anti neumococo de 23 serotipos) y T-dependiente (frente a antígenos proteícos como los contenidos en la vacuna anti-tétanos). Por otro lado, se ha demostrado previamente en trasplante cardiaco que los niveles bajos de anticuerpos anti-neumococo son un factor de riesgo de infección grave (78). La cinética y prevalencia de caída de valores de anticuerpos anti-neumococo en el post- trasplante inmediato se puede considerar un indicador de la disminución de la inmunidad específica antibacteriana, lo cual podría contribuir a la predisposición a infecciones; sin embargo no se ha llegado a demostrar una asociación significativa con éste tipo de infecciones. En la tesis no se contempló un análisis específico por agentes microbianos determinados ya que el reducido número de eventos previene de hacer una aproximación estadística. Preliminarmente se ha observado, por ejemplo, que los pacientes que sólo tuvieron infecciones bacterianas o que sólo tuvieron infección por *Pseudomona aeruginosa* mostraron niveles menores de anticuerpos IgM anti-polisacárido neumocócico en el estudio pre-trasplante (comunicaciones preliminares del estudio hechas al congreso ISHLT. Anexo III).

La tesis ha constituido una oportunidad excepcional para evaluar la respuesta IgA e IgM anti-neumococo en trasplantados pulmonares. Cuando se testaron las muestras de suero del estudio multicéntrico el ELISA de estos anticuerpos no estaba aún comercializado y fue suministrado específicamente por la casa

comercial para este subestudio. En la literatura se describe que niveles más bajos de estos anticuerpos de isotipo IgM anti-neumococo se asocian con una menor capacidad opsonizante, lo que podría explicar la tendencia a infección que se ve en estos casos. Estaremos atentos para analizar más finamente el posible rol de los anticuerpos anti-neumococo IgA e IgM con infecciones no recogidas en el cuestionario, como son las infecciones respiratorias de vías altas o neumonías adquiridas en la comunidad.

La alta prevalencia en la población trasplantada de seropositividad a CMV y el hecho de que la seronegatividad tenga una importancia crucial en la estratificación de pacientes para la indicación de profilaxis antiviral, así como la importancia de la infección como condicionante de morbi-mortalidad en éstos pacientes, ha orientado nuestro esfuerzo en realizar determinaciones cuantitativas de este parámetro. Se apoya también en estudios previos de Sarmiento y cols. en trasplante cardiaco donde se observa que niveles más bajos de anticuerpos anti-CMV se asocian a riesgo de reactivación por CMV. Es más, podría considerarse una herramienta complementaria a la evaluación funcional de producción de interferón por células CD8 tras estímulo con péptidos del CMV, que se está extendiendo como una posible herramienta de utilidad. Interesantemente observamos en este estudio que los pacientes seronegativos son los que presentan títulos permanentemente bajos, incluso siendo la cohorte que más frecuentemente presenta infecciones por CMV generalmente tras la suspensión de la profilaxis. En estudios previos Sarmiento y cols. publicaron que los títulos de Ac anti-CMV en pacientes que recibieron inmunoglobulinas hiperinmunes no llegaban a alcanzar los títulos de pacientes seropositivos que no presentaban ni reactivación, ni reinfección por CMV (75). La cinética de los resultados en conjunto muestra una tendencia a la caída en los títulos a lo largo del primer mes post-trasplante, lo cual podría ser un factor predisponente para la alta tasa de reactivación viral que se describe en los 3 primeros meses post-trasplante incluso entre los seropositivos previos. Como la prevalencia de infección por CMV en los primeros meses está contenida por la profilaxis, el número de

eventos detectados no era suficiente para un análisis estadístico con los criterios usados en la tesis. No obstante una evaluación preliminar nos ha mostrado una tendencia a menores títulos de anticuerpos específicos frente a CMV en el estudio pre-trasplante en los pacientes que luego desarrollaron infección CMV durante el periodo de seguimiento. Asimismo tendría gran interés prolongar el estudio de estos anticuerpos tras la suspensión de las profilaxis anti-CMV y valorar si la cuantificación de títulos tendría valor predictivo de la infección viral activa.

En esta tesis se presentan por primera vez datos de una posible asociación entre las concentraciones más elevadas de BAFF pre-trasplante pulmonar como biomarcador de la activación linfomonocítica (89) en relación a un mayor acúmulo de eventos de rechazo en los seis primeros meses post- trasplante aportando un OR de 7 en la regresión logística multivariante. Como se ha descrito previamente, los pacientes en lista de espera de trasplante pulmonar demostraron tener niveles más altos que los adultos sanos (90). Fisiopatológicamente podría deberse a que la presencia de células previamente estimuladas y activadas por BAFF que podrían contribuir a una respuesta aloimmune más intensa, tanto desde el punto de vista del reconocimiento antigénico por parte de las células presentadoras de antígeno como para la producción de anticuerpos donante específicos por parte de las células B memoria/plasmáticas (91). Niveles altos de BAFF se han descrito en trasplante renal en asociación con riesgo de rechazo (92). La potencial relevancia de este hallazgo de la tesis radica en la detección de riesgo de rechazo desde antes del trasplante, pudiendo estar relacionada con algún tipo de susceptibilidad natural, pendiente de descubrir. Por otro lado tiene el interés de ver como un factor de activación de linfocitos B se relaciona con eventos clínicos más clásicamente relacionados con linfocito T. En trasplante cardiaco se ha descrito niveles aumentados de esta citocina en pacientes que luego desarrollaron rechazo agudo celular (103).

Es interesante observar que también hubo una asociación significativa entre niveles más altos de BAFF pre-TP y el desarrollo de infecciones severas en el análisis univariante, y en el análisis de regresión logística multivariante persistió,

siendo significativo, con un OR de 3. En distintos modelos la hiperactivación inmunológica se puede asociar a riesgo de infección. En el trasplante hepático la hipergammaglobulinemia IgG es un factor de riesgo de infección (88). En la infección VIH distintos biomarcadores de activación linfomonocitaria se asocian a riesgo de progresión clínica. Carbone y cols. acaban de describir que niveles aumentados de BAFF en individuos VIH positivos en estadio A o B de la infección indican riesgo de progresión a estadio C (SIDA) (93).

La selección de los biomarcadores IgG, IgA, IgM, C3 y C4 se hizo sobre la base de los hallazgos previos en el modelo de trasplante cardiaco y por la gran disponibilidad de estos biomarcadores en la práctica clínica. En esta tesis se ha demostrado una buena correlación entre los niveles de IgG testados en algunos centros participantes y los niveles testados en un laboratorio de referencia. Por ello, la tesis contribuye significativamente al proceso de validación de la hipogammaglobulinemia IgG como biomarcador de riesgo de infección oportunista en trasplante pulmonar. Los dos elementos que soportan este comentario son la realización de un estudio multicéntrico y la realización de un estudio de correlación de resultados en el parámetro.

La importancia de este biomarcador va mas allá de la identificación del poder predictivo de estas complicaciones asociadas a elevada morbilidad, prolongación de ingresos y gran coste económico (84-85), (la infección por *Clostridium* recurrente o las terapias específicas para infección fúngica invasiva y CMV lo son). La hipogammaglobulinemia IgG es susceptible de corrección mediante tratamiento sustitutivo (75, 80). En trasplante cardiaco se ha descrito la posible utilidad profiláctica y terapéutica del uso de inmunoglobulinas intravenosas cuando estas se introducen guiadas inmunológicamente, esto es en pacientes con hipogammaglobulinemia. Dos estudios recientes realizados en trasplante pulmonar han evaluado el potencial rol protector de la inmunoglobulina intravenosa en pacientes con hipogammaglobulinemia IgG (104-105). Estos estudios se han realizado en pacientes a los que se ha medido la IgG tardíamente tras el trasplante (más de 3 meses). En

el estudio retrospectivo de Claustre et al (104) la terapia sustitutiva se añadió más de 3 meses tras el trasplante y se describe que los pacientes que recibieron inmunoglobulinas intravenosas tuvieron variables de resultado similares a pacientes sin hipogammaglobulinemia, por lo que los autores sugieren que esto es una señal indirecta de potencial beneficio. El estudio de Lederer no encuentra beneficio del uso de inmunoglobulinas en cuanto a la prevalencia de infecciones. Se realiza en muy pocos pacientes y también se introduce la inmunoglobulina intravenosa más de 3 meses tras el trasplante (105).

Hasta la fecha no se han publicado ensayos clínicos que valoren la corrección de la hipogammaglobulinemia IgG en pacientes con infecciones oportunistas. Recientemente el equipo que dirige la tesis doctoral ha iniciado un ensayo clínico randomizado en trasplante de órgano sólido en varios centros trasplantadores de España. Este ensayo se diseñó utilizando parcialmente los resultados preliminares que se observaron en esta tesis. El protocolo contempla asociar inmunoglobulina intravenosa en pacientes con infecciones en los que se documenta una IgG < 600 mg/dL. La inmunoglobulina se plantea introducirla rápidamente tras la detección de la hipogammaglobulinemia. El Hospital Universitario Marqués de Valdecilla se ha unido a este esfuerzo a través de este doctorando que es investigador principal del ensayo en este Hospital. Será una oportunidad única de evaluar, en el contexto de un ensayo, el impacto de la corrección de la hipogammaglobulinemia IgG como factor de riesgo de infecciones graves. El potencial rol de la inmunoglobulina subcutánea para la reconstitución de los niveles de IgG se está explorando en trasplante cardíaco (95) y pulmonar (106). En el contexto de la dificultad para realizar un ensayo con las exigencias actuales que generen evidencias, los estudios realizados parecen indicar que la reconstitución del factor de riesgo validado en esta tesis es una estrategia razonable (107).

En estudios futuros que amplíen las observaciones de esta tesis, será interesante ver si hay perfiles de combinación de biomarcadores que puedan ser de utilidad. Una combinación interesante es la de las alteraciones de inmunidad humoral

descritas en la tesis junto con evaluaciones de subpoblaciones linfocitarias, con la evaluación funcional de células T y B o con la evaluación de otros mediadores de inmunidad innata incluyendo por ejemplo, células NK y macrófagos (98-100, 108). Es previsible que se puedan configurar “scores” de riesgo combinando biomarcadores ya que uno sólo difícilmente tendrá la sensibilidad y especificidad suficientes (98-100). Otra aproximación a desarrollar será la que incorpore estudios de genómica y proteómica en este campo. Los datos de la tesis pueden orientar hacia donde dirigir esfuerzos (81, 109).

Las distintas observaciones de esta tesis doctoral sugieren que la monitorización inmunológica, incluyendo parámetros de inmunidad humoral, puede contribuir a una mejor detección del riesgo de infección y rechazo en receptores de trasplante pulmonar.

La validación, en un estudio multicéntrico, del biomarcador hipogammaglobulinemia IgG como factor de riesgo de infección oportunista es una contribución relevante, ya que es susceptible de ser trasladada a la práctica clínica. La monitorización de IgG a la semana tras el trasplante puede incluirse en los protocolos habituales. El coste de una determinación de IgG es de aproximadamente 5 euros y es posible tener el resultado en el mismo día de su obtención. Los siguientes pasos en este proceso incluyen la ampliación del estudio multicéntrico con la inclusión de centros internacionales que permita validar la hipótesis con un mayor tamaño muestral y de manera prospectiva, tal como se ha hecho en este trabajo. El mayor tamaño muestral permitirá saber si las alteraciones inmunológicas estudiadas se asocian a riesgo de infecciones específicas bacterianas, por citomegalovirus o por hongos. Estos estudios deberán evaluar el posible impacto de los otros biomarcadores evaluados como puede ser que la medición de complemento no tenga un rol en monitorización de riesgo de infección en trasplante pulmonar. Como se ha mencionado antes, también será necesario prolongar el periodo de observación más allá de los 6 meses tras el trasplante. La validación de la medición sérica de BAFF como marcador de infección y rechazo es otra de las interesantes perspectivas que despierta esta tesis doctoral. Por otro lado hacen falta estudios funcionales para

comprender mejor los mecanismos que conducen al desarrollo de infecciones en estos pacientes.

En algunas guías de consenso para el manejo de infecciones en el paciente trasplantado ya se incluye la cuantificación de IgG como un potencial biomarcador a tener en cuenta y el posible papel de la modulación terapéutica de este factor de riesgo (110-111).

Sin duda, la principal perspectiva que se abre con este estudio es la de la potencial inclusión de estos biomarcadores en los protocolos de rutina de evaluación pre-trasplante y post-trasplante pulmonar, que permitan un mejor manejo de los pacientes, dando una proyección traslacional al presente trabajo de investigación.

VII. CONCLUSIONES

1. Tras el trasplante de pulmón se produce un descenso significativo de distintos parámetros de la inmunidad humoral que incluyen las inmunoglobulinas séricas IgG, IgA, IgM, los factores del sistema del complemento C3 y C4 así como de anticuerpos específicos anti-polisacárido de neumococo y anti-citomegalovirus.
2. En el periodo post-trasplante pulmonar existe una prevalencia de alteraciones inmunológicas entre las que destacan la hipogammaglobulinemia IgG y niveles bajos de anticuerpos anti-polisacárido de neumococo.
3. La cinética de los niveles de inmunoglobulinas, de factores del complemento y de los anticuerpos específicos testados, fue similar en los 5 centros participantes en el periodo temprano de la primera semana tras el trasplante.
4. La hipogammaglobulinemia IgG, definida como niveles menores a 600 mg/dL en el día 7 post-trasplante de pulmón es un factor de riesgo independiente de infección oportunista en un estudio multicéntrico.
5. La reproducibilidad de los niveles de IgG se validó tras confirmar una buena correlación entre centros, lo cual es importante de cara a la introducción de este biomarcador en la práctica clínica.
6. Niveles séricos más altos de la citocina BAFF en el periodo pre- trasplante se asocian a riesgo de desarrollo de infecciones globales que requirieron terapia intravenosa tras el trasplante pulmonar.
7. Niveles séricos más altos del factor de activación de linfocitos B, BAFF, se asocian a mayor riesgo de rechazo agudo tratado en un estudio multicéntrico.
8. Distintas observaciones de esta tesis doctoral indican que la monitorización inmunológica incluyendo parámetros de inmunidad humoral contribuyen a una mejor detección del riesgo de infección y rechazo en receptores de trasplante pulmonar.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Antonio Román Broto, Piedad Ussetti Gil, Amparo Solé Jover, Felipe Zurbano Goñi, J. M. Borro, José Manuel Vaquero Barrios, Alicia de Pablo Gafas, Pilar Morales Marín, Marina Blanco Aparicio, Carlos Bravo, José Cifrian, Mercedes de la Torre Bravos, Pablo Gámez, R. Laporta, Víctor Monforte, Roberto Mons, A. Salvatierra Velázquez, Francisco Santos Luna, Joan Solé Montserrat, Andrés Varela de Ugarte. Normativa para la selección de pacientes candidatos a trasplante pulmonar. Sociedad Española de Neumología y Cirugía torácica. Archivos de Bronconeumología 2011. 47, 6: 303-309
- 2.- Blumenstock DA, Lewis C. The first transplantation of the lung in a human revisited. Ann Thorac Surg 1993; 56 (6):1423
- 3.- Kotloff RM. Lung transplantation. Preface. Clin Chest Med. 2011; 32 (2): xiii-xiv.
- 4.- Registro Nacional ONT. <http://www.ont.es/infesp/Memorias/Forms/AllItems.aspx>.
- 5.- Gómez-de-Antonio D, Campo-Cañaveral JL, Crowley S, Valdivia D, Cordoba M, Moradiellos J et al. Clinical lung transplantation from uncontrolled non-heart-beating donors revisited. J Heart Lung Transplant. 2012; 31: 349-53.
- 6.- Warnecke G, Moradiellos J, Tudorache I, Kühn C, Avsar M, Wiegmann B, et al. Normothermic perfusion of donor lungs for preservation and assessment with the Organ Care System Lung before bilateral transplantation: a pilot study of 12 patients. Lancet. 2012; 380: 1851-8.
- 7.- Weill D, Benden C, Corris PA, Dark JH, Davis RD, Keshavjee S, Lederer DJ, Mulligan MJ, Patterson GA, Singer LG, Snell GI, Verleden GM, Zamora MR, Glanville AR. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014--an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. J Heart Lung Transplant. 2015 Jan;34(1):1- 15.
- 8.- Coll E, Santos F, Ussetti P, Canela M, Borro JM, De La Torre M et al Registro español de trasplante. Primer informe. Arch Bronconeumol. 2013. 49: 70-78
- 9.- Ussetti Gil. Introducción al trasplante Pulmonar. Monografía Trasplante Pulmonar Neumomadrid. 2012

- 10.- Halloran PF. Immunosuppressive Drugs for Kidney Transplantation. N Engl J Med 2004; 351:2715-2729
- 11.- Scheffert JL, Raza K. Immunosuppression in lung transplantation. J Thorac Dis. 2014 August; 6(8): 1039–1053.
- 12.- De Pablo A. Terapia post-trasplante. Inmunosupresión y profilaxis. Monografía Trasplante Pulmonar Neumomadrid. 2012
- 13.-Yousem RD et al.TheRegistryoftheInternationalSocietyforHeartandLungTransplantation: Thirty-second Official Adult Lung and HeartTransplantation Report. J HeartLung Transplant. 2015 Oct;34(10):1264-7
- 14.- Griffith BP, Hardesty RL, Armitage JM, Kormos RL, Marrone GC, Duncan S, Paradis I, Dauber JH, Yousem SA, Williams P. Acute rejection of lung allografts with various immunosuppressive protocols. Ann Thorac Surg. 1992 Nov;54(5):846-51
- 15.- Burton CM, Iversen M, Scheike T et al. Minimal acute cellular rejection remains prevalent up to 2 years after lung transplantation: a retrospective analysis of 2697 transbronchial biopsies Transplantation. 2008; 85 (4): 547-53.
- 16.- Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY et al. The registry of the international society for heart and lung transplantation: 29th adult lung and heart-lung transplant report-2012. J Heart Lung Transplantation. 2012; 31: 1073-86.
- 17.- Floreth T, Bhorade SM, Ahya VN. Conventional and novel approaches to immunosuppression. Clin Chest Med. 2011; 32 (2): 265-77.
- 18.- Caroline Monchaud and Pierre Marquet. Pharmacokinetic Optimization of Immunosuppressive Therapy in Thoracic Transplantation: Part I Clin Pharmacokinetic 2009; 48 (7): 419-462
- 19.- de Cos MA y Merino J. Farmacología de la respuesta inmunitaria. En: Flórez J, Armijo J, Mediavilla A, editores. Farmacología Humana. 6 ed. Elsevier Masson; 2013. p. 375-406.
- 20.- Gutierrez-Dalmau A and Campistol JM. Immunosuppressive Therapy and Malignancy in Organ Transplant Recipients A Systematic Review. Drugs 2007; 67 (8): 1167-1198

- 21.- Engels EA, Pfeiffer RM, Fraumeni JF Jr et al. Spectrum of Cancer Risk Among US Solid Organ Transplant Recipients. *JAMA*, 2011; 306:1891-1901
- 22.- Christine E. Staats and Susan E. Tett.: Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Mycophenolate in Solid Organ Transplant Recipients *Clin Pharmacokinet* 2007; 46 (1): 13-58
- 23.- Matthew Cooper, Maurizio Salvadori, Klemens Budde, Frederic Oppenheimer, Hans Sollinger, Martin S  ller Enteric-coated mycophenolate sodium immunosuppression in renal transplant patients: efficacy and dosing *Transplantation Reviews* 26 (2012) 233–240
- 24.- Tett SE, Saint-Marcoux F, Staats CE, Brunet M, Vinks AA, Miura M, Marquet P, Kuyper DR, van Gelder T, Cattaneo D. Mycophenolate, clinical pharmacokinetics, formulations, and methods for assessing drug exposure *Transplantation Reviews* 25 (2011) 47–57
- 25.- Kovarik JM, Snell GI, Valentine V, Aris R, Chan CK, Schmidli H, Pirron U. Everolimus in pulmonary transplantation: pharmacokinetics and exposure-response relationships. *J Heart Lung Transplant*. 2006 Apr;25(4):440-6
- 26.- King-Biggs MB, Dunitz JM, Park SJ, Kay Savik S, Hertz MI. Airway anastomotic dehiscence associated with use of sirolimus immediately after lung transplantation. *Transplantation*. 2003 May 15;75(9):1437-43
- 27.- Azzola A, Havryk A, Chhajed P, Hostettler K, Black J, Johnson P, Roth M, Glanville A, Tamm M. Everolimus and mycophenolate mofetil are potent inhibitors of fibroblast proliferation after lung transplantation. *Transplantation*. 2004 Jan 27;77(2):275-80
- 28.- Palmer SM, Miralles AP, Lawrence CM, Gaynor JW, Davis RD, Tapson VF. Rabbit antithymocyte globulin decreases acute rejection after lung transplantation: results of a randomized, prospective study. *Chest*. 1999 Jul;116(1):127-33
- 29.- Hartwig MG, Snyder LD, Appel JZ, Cantu E, Lin SS, Palmer SM, Davis RD. Rabbit anti-thymocyte globulin induction therapy does not prolong survival after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2008 May;27(5):547-53

- 30.- Borro JM, De la Torre M, Míguez C, Fernandez R, Gonzalez D, Lemos C. Comparative study of basiliximab treatment in lung transplantation. *Transplant Proc.* 2005 Nov;37(9):3996-8.
- 31.- Clinckart F1, Bulpa P, Jamart J, Eucher P, Delaunois L, Evrard P. Basiliximab as an alternative to antithymocyte globulin for early immunosuppression in lung transplantation. *Transplant Proc.* 2009. 41(2):607-9
- 32.- Swarup R, Allenspach LL, Nemeh HW, Stagner LD, Betensley AD. Timing of basiliximab induction and development of acute rejection in lung transplant patients. *J Heart Lung Transplant.* 2011 Nov;30(11):1228-35.
- 33.- Thacker J, Toyoda Y. Lung and heart-lung transplantation at University of Pittsburgh: 1982- 2009. *Clinic Transplant.* 2009; 179-95.
- 34.- Auphan N, DiDonato JA, Rosette C, et al. Immunosuppression by glucocorticoids: inhibition of NF-kappa B activity through induction of I kappa B synthesis. *Science* 1995; 270:286.
- 35.- Kotloff RM, Ahya VN, Crawford SW. Pulmonary complications of solid organ and hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004; 170 (1): 22-48.
- 36.- Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med.* 2007; 357 (25): 2601-14.
- 37.- Aguilar-Guisado M, Givalda J, Ussetti P, Ramos A, Morales P, Blanes M, et al. Pneumonia after lung transplantation in the RESITRA Cohort: a multicenter prospective study. *Am J Transplant* 2007; 7 (8): 1989-96.
- 38.- Palmer SM, Limaye AP, Banks M, Gallup D, Chapman J, Lawrence EC et al. Extended valganciclovir prophylaxis to prevent cytomegalovirus after lung transplantation: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2010; 152 (12): 761-9.
- 39.- Speich R, van der Bij W. Epidemiology and management of infections after lung transplantation. *Clin Infect Dis.* 2001; 33 Suppl 1: S58-S65.
- 40.- Valentine VG, Bonvillain RW, Gupta MR, Lombard GA, LaPlace SG, Dhillon

- GS et al. Infections in lung allograft recipients: ganciclovir era. *J Heart Lung Transplant*. 2008; 27 (5): 528-35.
- 41.- Dauber JH, Paradis IL, Dummer JS. Infectious complications in pulmonary allograft recipients. *Clin Chest Med*. 1990; 11 (2): 291-308.
- 42.- Sharples LD, McNeil K, Stewart S, Wallwork J. Risk factors for bronchiolitis obliterans: a systematic review of recent publications. *J Heart Lung Transplant*. 2002; 21 (2): 271-81.
- 43.- Bonvillain RW, Valentine VG, Lombard G, LaPlace S, Dhillon G, Wang G. Post-operative infections in cystic fibrosis and non-cystic fibrosis patients after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2007; 26 (9): 890-7.
- 44.- Botha P, Archer L, Anderson RL, Lordan J, Dark JH, Corris PA et al. *Pseudomonas aeruginosa* colonization of the allograft after lung transplantation and the risk of bronchiolitis obliterans syndrome. *Transplantation*. 2008; 85 (5): 771-4.
- 45.- Watkins RR, Lemonovich TL. Evaluation of infections in the lung transplant patient. *Curr Opin Infect Dis*. 2012; 25 (2): 193-8.
- 46.- Boussaud V, Guillemain R, Grenet D, Coley N, Souilamas R, Bonnette P et al. Clinical outcome following lung transplantation in patients with cystic fibrosis colonised with *Burkholderia cepacia* complex: results from two French centres. *Thorax*. 2008; 63 (8): 732-7.
- 47.- LiPuma JJ. The changing microbial epidemiology in cystic fibrosis. *Clin Microbiol Rev*. 2010; 23 (2): 299-323
- 48.- Chalermkulrat W, Sood N, Neuringer IP, Hecker TM, Chang L, Rivera MP et al. Non-tuberculous mycobacteria in end stage cystic fibrosis: implications for lung transplantation. *Thorax*. 2006; 61 (6): 507-13.
- 49.- Morales P, Gil A, Santos M. Mycobacterium abscessus infection in transplant recipients. *Transplant Proc*. 2010; 42 (8): 3058-60.
- 50.- Eid AJ, Razonable RR. New developments in the management of cytomegalovirus infection after solid organ transplantation. *Drugs*. 2010; 70 (8): 965-81.
- 51.- Zamora MR, Davis RD, Leonard C. Management of cytomegalovirus infection in

- lung transplant recipients: evidence-based recommendations. *Transplantation*. 2005; 80 (2): 157-63.
- 52.- Kotloff RM, Thabut G. Lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184 (2): 159-71.
- 53.- Parada MT, Alba A, Sepulveda C. Bronchiolitis obliterans syndrome development in lung transplantation patients. *Transplant Proc*. 2010; 42 (1): 331-2.
- 54.- Román A et al. Complicaciones infecciosas del trasplante pulmonar. Monografía Neumomadrid 2012
- 55.- Kumar D, Erdman D, Keshavjee S, Peret T, Tellier R, Hadjiliadis D et al. Clinical impact of community-acquired respiratory viruses on bronchiolitis obliterans after lung transplant. *Am J Transplant* 2005; 5 (8): 2031-6.
- 56.- Milstone AP, Brumble LM, Barnes J, Estes W, Loyd JE, Pierson RN, III et al. A single-season prospective study of respiratory viral infections in lung transplant recipients. *Eur Respir J*. 2006; 28 (1): 131-7.
- 57.- Gavalda J, Roman A. Infection in lung transplantation. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2007; 25 (10): 639-49.
- 58.- Husain S, Paterson DL, Studer SM, Crespo M, Pilewski J, Durkin M et al. Aspergillus galactomannan antigen in the bronchoalveolar lavage fluid for the diagnosis of invasive aspergillosis in lung transplant recipients. *Transplantation*. 2007; 83 (10):1330-6.
- 59.- Almyroudis NG, Sutton DA, Linden P, Rinaldi MG, Fung J, Kusne S. Zygomycosis in solid organ transplant recipients in a tertiary transplant center and review of the literature. *Am J Transplant*. 2006;6 (10): 2365-74.
- 60.- Musk M, Chambers D, Chin W, Murray R, Gabbay E. Successful treatment of disseminated scedosporium infection in 2 lung transplant recipients: review of the literature and recommendations for management. *J Heart Lung Transplant*. 2006; 25 (10): 1268-72.
- 61.- Luong ML, Morrissey O, Husain S. Assessment of infection risks prior to lung transplantation. *Curr Opin Infect Dis*. 2010; 23 (6): 578-83.
- 62.- Aguilar-Guisado M, Givald J, Ussetti P, et al. Pneumonia after lung transplantation

- in the resitra Cohort: a multicenter prospective study *American Journal of Transplantation*. 2007; 7: 1989-996.
- 63.- Fishman J. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med*. 2007; 357: 2601-14.
- 64.- Avery RK. Prophylactic strategies before solid organ transplantation. *Curr Opin Infect Dis*. 2004; 17 (4): 353-6.
- 65.- Monforte V, Lopez C, Santos F, Zurbano F, de la Torre M, Sole A, Gavalda J, Ussetti P, Lama R, Cifrian J, Borro JM, Pastor A, Len O, Bravo C, Roman A. A multicenter study of valganciclovir prophylaxis up to day 120 in CMV-seropositive lung transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009 May;9(5):1134-41
- 66.- Kotton C, Kumar D, Caliendo AM et al. On behalf of the Transplantation Society International CMV Consensus Group International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid Organ Transplantation. *Transplantation*. 2010; 89 (7): 779-95.
- 67.- de la Torre-Cisnero J, Fariñas MC, Castónc JJ et al. GESITRA-SEIMC/REIPI recommendations for the management of cytomegalovirus infection in solid-organ transplant patients. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011; 29 (10): 735-58.
- 68.- Monforte V, López C, Santos F et al. A Multicenter Study of Valganciclovir Prophylaxis up to Day 120 in CMV-Seropositive Lung Transplant Recipients *American Journal of Transplantation*. 2009; 9: 1134-41.
- 69.- Valentine V, Weill D, Gupta MR et al. Ganciclovir for cytomegalovirus: a call for indefinite prophylaxis in lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2008; 27: 875-81.
- 70.- Palmer SM, Limaye AP, Banks M et al. Extended Valganciclovir Prophylaxis to Prevent Cytomegalovirus After Lung Transplantation. *Ann Intern Med*. 2010; 152: 761-9.
- 71.- Neoh CF, Snell GI, Kotsimbos T et al. Antifungal prophylaxis in lung transplantation--a world-wide survey. *Am J Transplant*. 2011; 11 (2): 361-6.
- 72.- Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med*. 2007; 357 (25): 2601-14.

- 73.- Goldfarb NS et al. Hypogammaglobulinemia in lung transplant recipients. Transplantation. 2001; 71: 242-246.
- 74.- Yamani MH, Avery RK, Mawhorter SD. Hypogammaglobulinemia Following Cardiac Transplantation: A Link between Rejection and Infection. J Heart Lung Transplant. 2001; 20: 425-430.
- 75.- Sarmiento E, Fernández-Yáñez J, Muñoz P, Palomo J, Rodríguez-Molina JJ, Bermejo J, Catalan P, Bouza E, Fernández-Cruz E, Carbone. Hypogammaglobulinemia after heart transplantation: use of intravenous immunoglobulin replacement therapy in relapsing CMV disease. J. Int Immunopharmacol. 2005 Jan;5(1):97-101.
- 76.- Sarmiento E, Rodríguez-Molina J, Muñoz P, Fernández-Yáñez J, Palomo J, Fogueda M, Fernández-Cruz E, Bouza E, Carbone J. Decreased levels of serum immunoglobulins as a risk factor for infection after heart transplantation. Transplant Proc. 2005 Nov;37(9):4046-9
- 77.- Sarmiento E, Rodriguez-Molina JJ, Fernandez-Yañez J, Palomo J, Urrea R, Muñoz P, Bouza E, Fernandez-Cruz E, Carbone. IgG monitoring to identify the risk for development of infection in heart transplant recipients. J. Transpl Infect Dis. 2006 Mar;8(1):49-53.
- 78.- Sarmiento E, Rodríguez-Hernández C, Rodríguez-Molina J, Fernández-Yáñez J, Palomo J, Anguita J, Pérez JL, Lanio N, Fernández-Cruz E, Carbone. Impaired anti-pneumococcal polysaccharide antibody production and invasive pneumococcal infection following heart transplantation. J. Int Immunopharmacol. 2006 Dec 20;6(13-14):2027-30.
- 79.- Sarmiento E, Lanio N, Gallego A, Rodriguez-Molina J, Navarro J, Fernandez-Yañez J, Palomo J, Rodríguez-Hernández C, Ruiz M, Fernandez-Cruz E, Carbone J. Immune monitoring of anti cytomegalovirus antibodies and risk of cytomegalovirus disease in heart transplantation. Int Immunopharmacol. 2009 Jun (6): 649-52.
- 80.- Carbone J, Sarmiento E, Palomo J, Fernandez-Yañez J, Muñoz P, Bouza E, Rodríguez-Molina J, Lanio N, Fernandez-Cruz E. The potential impact of

- substitutive therapy with intravenous immunoglobulin on the outcome of heart transplant recipients with infections. *Transplant Proc.* 2007; 39 (7): 2385-8.
- 81.- Carbone J et al. Immune monitoring to predict the development of infections after immunosuppression for solid organ transplantation and autoimmune diseases. *Curr Drug Saf*, 2008 3 (2): 91-99
- 82.- Daniel V, Opelz G. Clinical relevance of immune monitoring in solid organ transplantation. *Int Rev Immunol* 2009, 28 (3-4): 155-184
- 83.- Mawhorter S, Yamani MH. Hypogammaglobulinemia and infection risk in solid organ transplant recipients. *Curr Opin Organ Transplant* 2008, 13(6), 581-585
- 84.- Muñoz P et al. Clostridium difficile-associated diarrhea in heart transplant recipients: is hypogammaglobulinemia the answer? *J Heart Lung Transplant* 2007. 26 (9), 907-914
- 85.- Kawut, SM. et al. Risk factors and outcomes of hypogammaglobulinemia after lung transplantation. *Transplantation* 2005. 79 (12): 1723-26
- 86.- Yip NH et al. Immunoglobulin G levels before and after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2006. 173 (8): 1923-31
- 87.- Harkiss GD et al. Serial analysis of circulating immune complexes, complement and antithymocyte globulin antibodies in heart transplant recipients. *J Clin Immunol* 1983. 3 (2): 117-26
- 88.- Carbone et al. Humoral and cellular immune might be useful to identify liver transplant recipients at risk for development of infection. *Transplant Infect Disease* 2008; 10 (6): 396-402
- 89.- M. Restrepo Escobar, G. María Vásquez. Factor activador de célula B perteneciente a la familia del TNF (BAFF): Blanco terapéutico por su papel en autoinmunidad. *Inmunología* 2008; 27: 118-126
- 90.- Matthias Kreuzaler, Melanie Rauch, Ulrich Salzer, Jennifer Birmelin, Marta Rizzi, Bodo Grimbacher, Alessandro Plebani, Vassilios Lougaris, Isabella Quinti, Vojtech Thon, Jiri Litzman, Michael Schlesier, Klaus Warnatz, Jens Thiel, Antonius G. Rolink, Hermann Eibel. Soluble BAFF Levels Inversely Correlate with Peripheral B Cell Numbers and the Expression of BAFF Receptors. *The*

- Journal of Immunology, 2012, 188: 497–503.
- 91.- Edina Schweighoffer, Lesley Vanes, Josquin Nys, Doreen Cantrell, Scott McCleary, Nicholas Smithers, Victor L.J. Tybulewicz. The BAFF Receptor Transduces Survival Signals by Co-opting the B Cell Receptor Signaling Pathway, *Immunity* 2013; 38:475–488
- 92.- Banham G, Prezzi D, Harford S, Taylor CJ, Hamer R, Higgins R, Bradley JA, Clatworthy MR. Elevated pretransplantation soluble BAFF is associated with an increased risk of acute antibody-mediated rejection. *Transplantation*. 2013 Aug 27;96(4):413-20.
- 93.- Carbone J, Calahorra L, Navarro J, Sarmiento E. Potencial role of serum BAFF as a biomarker in HIV infection. *Infect Dis* 2015; 47 (4): 260-262.
- 94.- Carbone J, Palomo J, Fernandez-Yañez J, Sarmiento E. Subcutaneous immunoglobulin replacement therapy in a heart transplant recipient with severe recurrent infections. *Heart Lung Vessel* 2015; 7 (3): 256-269
- 95.- Sarmiento E, Arraya M, Jaramillo M. Díez P, Fernandez Yañez J, Palomo J, Navarro J, Carbone J. Intravenous immunoglobulin as an intervention strategy of risk factor modification for prevention of severe infection in heart transplantation. *Clin Exp Immunol* 2014; 178 Suppl 1: 156-8
- 96.- Ohsumi A, Chen F, Yamada T, Sato M, Aoyama A, Bando T, Date H. Effect of hypogammaglobulinemia after lung transplantation: a single-institution study. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014 Mar; 45(3): e61-7.
- 97.- Chambers DC, Davies B, Mathews A, Yerkovich ST, Hopkins PM. Bronchiolitis obliterans syndrome, hypogammaglobulinemia, and infectious complications of lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2013; 32(1): 36-43.
- 98.- Sarmiento E, del Pozo N, Gallego A, Fernández-Yañez J, Palomo J, Villa A, Ruiz M, Muñoz P, Rodríguez C, Rodríguez-Molina J, Navarro J, Kotsch K, Fernandez-Cruz E, Carbone J. Decreased levels of serum complement C3 and natural killer cells add to the predictive value of total immunoglobulin G for severe infection in heart transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2012; 14(5): 526-39.
- 99.- Sarmiento E, Navarro J, Fernandez-Yañez J, Palomo J, Muñoz P, Carbone J.

- Evaluation of an immunological score to assess the risk of severe infection in heart recipients. *Transpl Infect Dis*. 2014; 16(5): 802-12.
- 100.- Sarmiento E, Carbone J. Challenges associated with immunological scores for the prediction of the risk of infection after transplant. *Transpl Infect Dis*. 2015; 17(1): 156-7.
- 101.- Noell BC, Dawson KL, Seethamraju H. Effect of hypogammaglobulinemia on the incidence of community-acquired respiratory viral infections after lung transplantation. *Transplant Proc*. 2013; 45(6): 2371-4.
- 102.- Fernández-Ruiz M, López-Medrano F, Varela-Peña P, Lora-Pablos D, García-Reyne A, González E, Morales JM, San Juan R, Lumbreras C, Paz-Artal E, Andrés A, Aguado JM. Monitoring of immunoglobulin levels identifies kidney transplant recipients at high risk of infection. *Am J Transplant*. 2012; 12(10): 2763-73.
- 103.- L Calahorra, E Sarmiento, P Diez, J Fernandez-Yañez, J Carbone. Pre transplant serum BAFF in Heart Transplantation: A potential new biomarker for acute cellular rejection risk. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, Vol. 34, Issue 4, S131
- 104.- Claustre J, Quétant S, Camara B, France M, Schummer G, Bedouch P, Pavese P, Saint Raymond C, Bardy B, Masson D, Roth H, Pison C; Grenoble. Nonspecific immunoglobulin replacement in lung transplantation recipients with hypogammaglobulinemia: a cohort study taking into account propensity score and immortal time bias. *Transplantation*. 2015; 99(2): 444-50.
- 105.- Lederer DJ, Philip N, Rybak D, Arcasoy SM, Kawut SM. Intravenous immunoglobulin for hypogammaglobulinemia after lung transplantation: a randomized crossover trial. *PLoS One*. 2014; 9(8): e103908.
- 106.- Shankar T, Gribowicz J, Crespo M, Silveira FP, Pilewski J, Petrov AA. Subcutaneous IgG replacement therapy is safe and well tolerated in lung transplant recipients. *Int Immunopharmacol*. 2013; 15(4): 752-5.
- 107.- Carbone J, Sarmiento E, Del Pozo N, Rodriguez-Molina JJ, Navarro J, Fernandez-Yañez J, Palomo J, Villa A, Muñoz P, Fernandez-Cruz E. Restoration

of humoral immunity after intravenous immunoglobulin replacement therapy in heart recipients with post-transplant antibody deficiency and severe infections. Clin Transplant. 2012;26(3):E277-83.

- 108.- Carbone J, Lanio N, Gallego A, Kern F, Navarro J, Muñoz P, Alonso R, Catalán P, Fernández-Yáñez J, Palomo J, Ruiz M, Fernández-Cruz E, Sarmiento E. Simultaneous monitoring of cytomegalovirus-specific antibody and T-cell levels in seropositive heart transplant recipients. J Clin Immunol. 2012;32(4):809-19.
- 109.- E Sarmiento, M Arraya, F Lozano, J Palomo, P Diez, MT Arias, J Carbone. Mannose-binding lectin serum levels and pre-transplant genotypes for personalized anti-CMV prophylaxis in heart recipients. The Journal of Heart and Lung Transplantation 2015, Vol. 34, Issue 4, S125
- 110.- Kerr J, Quinti I, Eibl M, Chapel H, Späth PJ, Sewell WA, Salama A, van Schaik IN, Kuijpers TW, Peter HH. Is dosing of therapeutic immunoglobulins optimal? A review of a three-decade long debate in europe. Front Immunol. 2014; 5:629.
- 111.- Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Asberg A, Chou S, Danziger-Isakov L, Humar A; Transplantation Society International CMV Consensus Group. Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. Transplantation. 2013; 27;96(4):333-60.

IX. ANEXOS



ANEXO I
DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

**CONSENTIMIENTO INFORMADO y HOJA DE INFORMACIÓN AL
PACIENTE “PROYECTO FIS 081430”
ESTUDIO MULTICENTRICO DE MARCADORES INMUNOLOGICOS
PREDICTIVOS DE INFECCION EN TRASPLANTE CARDIACO Y
PULMONAR.**

HOJA DE INFORMACIÓN.

Por favor lea atentamente este documento en el cual le proponemos participar en un estudio de pacientes Trasplantados Cardiacos y de Pulmón.

Podrán participar todos los pacientes trasplantados de corazón o pulmón de éste hospital.

El objetivo: Es la realización de un estudio inmunológico básico añadido a las pruebas de rutina que a Usted se le realizan. Se desea evaluar si la determinación en sangre de estos marcadores del sistema inmune (defensas) desde el momento pre trasplante y a lo largo de la evolución del mismo podría ser útil para saber qué pacientes están en mayor riesgo de infectarse. Interesa tanto al médico tratante como al enfermo mantener el delicado equilibrio del sistema inmune (defensas) para evitar el rechazo del órgano sin aumentar demasiado el riesgo de infección que ocurre en estos casos.

El estudio lo coordina el Servicio de Inmunología del Hospital Gregorio Marañón, conjunta y coordinadamente con la Unidad de Trasplante de cada uno de los centros participantes.

Participarán todos los pacientes adultos trasplantados de corazón y pulmón y que acuden a revisiones periódicas posteriormente al trasplante.

La extracción será realizada generalmente por el personal habitual con la analítica de rutina protocolizada para estos pacientes.

Se obtendrán los datos clínicos del paciente de la historia clínica y eventualmente se realizará algunas preguntas adicionales a los pacientes si fuera necesario.

Se conservará una muestra suero para estudios inmunológicos complementarios.

La participación es voluntaria y debe ser tomada libremente.

Si decide aceptar, usted podrá retirar su consentimiento en cualquier momento del estudio.

La decisión que tome no afectará a la relación con su médico, y seguirá recibiendo el mejor tratamiento posible.

Asimismo, su médico podrá retirarle del estudio en cualquier momento, si considera que ello es lo más apropiado para el paciente.

Usted va a ser tratado exactamente igual que si no estuviera participando en el estudio.

Para el cumplimiento de los objetivos del estudio es necesario que sepamos su evolución clínica, por lo que en caso de abandonar el Hospital por alguna razón (por ejemplo, desplazamiento a otro centro) necesitaríamos contar con una dirección o teléfono de contacto para saber dicha situación.

Dicha información permanecerá en su Historia Clínica, por tanto es confidencial.

Usted hará las mismas visitas médicas que habitualmente se programan en los pacientes.

Confidencialidad de los datos: Los datos recogidos en el estudio se recogerán en una base de datos, para realizar el análisis estadístico. Su nombre no aparecerá en ningún documento del estudio, sólo se le asignará un número de paciente al inicio del mismo. En ningún caso se le identificará en las publicaciones o comunicaciones en congresos que puedan realizarse con los resultados del estudio.

Los resultados de este estudio serán presentados a las Autoridades Sanitarias, una vez finalizado.

Este estudio está aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

Por favor, no dude en preguntar al médico responsable en el estudio acerca de cualquier duda que tenga o si desea disponer de mayor información.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, _____ (nombre y apellidos),

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido respuestas satisfactorias a mis preguntas.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con: _____ (nombre y apellidos del investigador).

Comprendo que la participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio: 1. Cuando quiera. 2. Sin tener que dar explicaciones. 3. Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en este estudio.

Firma del Paciente: _____ Fecha: _____

Firma del Investigador: _____ Fecha: _____

ANEXO II
HOJA DE RECOGIDA DE DATOS TX PULMONAR

**DOCUMENTO DE RECOGIDA DE DATOS TX PULMONAR
ESTUDIO MULTICENTRICO DE MARCADORES INMUNOLOGICOS PREDICTIVOS DE
INFECCION EN TRASPLANTE CARDIACO Y PULMONAR**

Centro Coordinador: Hospital General Universitario Gregorio Marañón

CENTRO COLABORADOR:

Instrucciones: Marcar con una X dentro del paréntesis., o escribir el dato o especificación solicitados.

DATOS DE REGISTRO

Parámetro	Dato
Código de caso. Correlativo desde	
Número de Historia Clínica	

DATOS GENERALES

Parámetro	Dato
Fecha de Nacimiento (dd/mm/aa)	
Sexo	hombre () mujer ()
Fecha de Inclusión en estudio (dd/mm/aa)	
Fecha de Inclusión en lista de espera (dd/mm/aa)	
Fecha de Trasplante (dd/mm/aa)	
Indicación del Trasplante:	EPOC/enfisema () Fibrosis pulmonar idiopática () Fibrosis quística () Deficit alfa-1-AT enfisema () HT pulmonar idiopática () Sarcoidosis () Bronquiectasias () Linfangioleiomatosis () Retrasplante ()
Otra indicación de trasplante: especifique	
Trasplante urgente	NO () SI ()
Tipo de trasplante:	Pulmón bilateral () Pulmón unilateral ()
Fecha del alta post-trasplante dd/mm/aa	

DATOS PREVIOS AL TRASPLANTE

Parámetro	Unidad
Insuficiencia renal crónica	NO () SI ()
Diabetes mellitus	NO () SI ()
Obesidad mórbida	NO () SI ()
Hepatopatía crónica	NO () SI ()
Ventilación mecánica	NO () SI ()
Neoplasia	NO () SI ()
Infecciones previas al trasplante	NO () SI ()
Tipos de infecciones	Bacteriana () Fúngica () Viral () Parásito () TBC ()
Colonización previa por aspergillus spp	NO () SI ()
Colonización previa por pseudomona	NO () SI ()
Número de episodios infecciosos en los últimos 6 meses pre trasplante	0 () 1 () 2 () 3 () 4 ()
Serologías IgG pre trasplante	
CMV	Negativa () Positiva ()
Virus herpes zóster	Negativa () Positiva ()
Virus herpes simple	Negativa () Positiva ()
Virus herpes 6	Negativa () Positiva ()
Virus herpes 8	Negativa () Positiva ()
Virus epstein-barr	Negativa () Positiva ()
Virus hepatitis B	Negativa () Positiva ()
Virus hepatitis C	Negativa () Positiva ()
VIH	Negativa () Positiva ()
Uso previo de inmunosupresores	
Corticoides	NO () SI ()
Uso previo de profilaxis antimicrobiana	
TMP/SMX	NO () SI ()
Anti-bacteriana	NO () SI ()
Anti-fúngica	NO () SI ()
Anti-viral	NO () SI ()
Vacunas pre-trasplante	NO () SI ()
Neumococo 23 serotipos (Pneumo23, Pneumovax 23)	NO () SI ()
Neumococo conjugada heptavalente	NO () SI ()
Gripe	NO () SI ()
Tétanos	NO () SI ()
Hemóphilus-B	NO () SI ()
Hepatitis-B	NO () SI ()
Prueba de tuberculina (Mantoux)	Negativa () Positiva ()

DATOS DEL DONANTE

Parámetro	Unidad
Edad (años)	
Sexo	Hombre () Mujer ()
Diabetes mellitus	NO () SI ()
Anoxia	NO () SI ()
Ventilación mecánica prolongada (>48h)	NO () SI ()
Serología a CMV	Negativa () Positiva ()
Serología a virus herpes zóster	Negativa () Positiva ()
Serología a virus herpes simple	Negativa () Positiva ()
Serología a virus epstein-barr	Negativa () Positiva ()
Colonización del injerto	NO () SI ()

DATOS DEL TRASPLANTE

Parámetro	Unidad
Duración del trasplante (Número de horas)	
Lesión de preservación	NO () SI ()
Isquemia arterial	NO () SI ()
Dehiscencia de sutura	NO () SI ()
Hemorragia	NO () SI ()
Reintervención	NO () SI ()
Duración ventilación mecánica (Número de horas)	
Mediastinitis	NO () SI ()
Estenosis bronquial	NO () SI ()
Tiempo en cuidados intensivos (Número de días)	
Tiempo intubado (Número de días)	
Insuficiencia renal	NO () SI ()
Creatinina <2.5 mg/dl	NO () SI ()
Creatinina >2.5 mg/dl	NO () SI ()
Dialisis post trasplante	NO () SI ()
Reflujo gastroesofágico/aspiración gástrica	NO () SI ()
Profilaxis antimicrobiana post Tx	
Ceftacidima	NO () SI ()
Amoxicilina-ácido clavulánico	NO () SI ()
Penicilina anti-estafilococo	NO () SI ()
Tobramicina nebulizada	NO () SI ()
Trimetoprim sulfametoxazol	NO () SI ()
Nebulización de antibióticos	NO () SI ()
Itraconazol	NO () SI ()
Voriconazol	NO () SI ()
Posaconazol	NO () SI ()
Anfotericina B liposomal nebulizada	NO () SI ()

Ganciclovir IV	NO () SI ()
Valganciclovir oral	NO () SI ()
Gammaglobulina intravenosa inespecífica	NO () SI ()
Gammaglobulina hiperinmune anti-CMV	NO () SI ()
Tratamiento anticipado por infección CMV asintomática	NO () SI ()
Inmunosupresión del trasplante	
Inducción	
Metilprednisolona	NO () SI ()
Daclizumab	NO () SI ()
Basiliximab	NO () SI ()
ATGAM	NO () SI ()
Mantenimiento	
Corticoides	NO () SI ()
FK	NO () SI ()
MFM	NO () SI ()
PDN	NO () SI ()
Azatioprina	NO () SI ()
Ciclosporina	NO () SI ()
Sirolimus	NO () SI ()
Everolimus	NO () SI ()
Complicaciones post-trasplante	
Fallo del injerto	NO () SI ()
Rechazo agudo tratado	NO () SI ()
Fecha dd/mm/aa o mm/aa	
Rechazo agudo tratado	NO () SI ()
Fecha dd/mm/aa o mm/aa	
Bronquiolitis obliterante	NO () SI ()
Fecha dd/mm/aa o mm/aa	
Neoplasia	NO () SI ()
Fecha de neoplasia dd/mm/aa o mm/aa	

DEFINICION DE EVENTO: INFECCION TRATADA POR VIA INTRAVENOSA

Cualquier proceso infeccioso (con rescate microbiológico o clínica compatible) que requiera tratamiento antimicrobiano por vía intravenosa durante los primeros 6 meses post-trasplante

Tuvo complicación infecciosa	NO () SI ()
Primer episodio, fecha dd/mm/aa	
Fue motivo de nueva hospitalización?	NO () SI ()
Prolongó hospitalización actual?	NO () SI ()
Diagnóstico	Neumonía () Traqueobronquitis () Mediastinitis () Toraquitis () Enfermedad diseminada () Bacteriemia () Síndrome viral () Pancitopenia () Absceso órgano () Afectación SNC ()
Agente	Pseudomona aeruginosa () Acinetobacter baumannii () Staphylococcus aureus () Escherichia coli () Klebsiella pneumoniae () Stenotrophomonas maltophilia () Pseudomonas putida () Serratia marcescens () Burkholderia cepacia () Enterococcus faecalis () Staphylococcus epidermidis () Klebsiella pneumoniae () Mycobacterium tuberculosis () Chlamidia pneumoniae () Aspergillus fumigatus () Nocardia () Candida () Pneumocystis Jirovecii () Citomegalovirus PCR () Citomegalovirus antigenemia () Virus epstein barr () Enfermedad viral respiratoria ()

NOTA: Si hay más procesos infecciosos durante los primeros 6 meses que cumplen con la definición copiar y pegar las tablas necesarias.

RESUMEN DEL NUMERO TOTAL DE EVENTOS INFECCIOSOS DURANTE LOS PRIMEROS 6 MESES

Tipo de infección	Dato
Bacterianas Número	
Virales Numero	
Fúngicas Número	
Parasitarias Número	

CAUSAS DE MUERTE

Parámetro	Dato
Fallecimiento	NO () SI ()
Fecha de Fallecimiento dd/mm/aa o mm/aa	
Complicación técnica	NO () SI ()
Fallo del injerto	NO () SI ()
Rechazo agudo	NO () SI ()
Infección No CMV	NO () SI ()
Infección CMV	NO () SI ()
Bronquiolitis obliterante	NO () SI ()
Cardiovascular	NO () SI ()
Neoplasia	NO () SI ()

DATOS DE LABORATORIO

Parámetro	Unidad	Dato
Estudio Pre Trasplante. Fecha	dd/mm/aa	
IgG	mg/dl	
C3	mg/dl	
C4	mg/dl	
Anti-PPS	mg/dl	
Anti-CMV	titulo	
Proteínas totales	gr/dl	
Albumina	gr/dl	
Creatinina	mg/dl	
Leucocitos totales	células/mm3	
Linfocitos	%	
Neutrófilos	%	
Estudio Día 7. Fecha	dd/mm/aa	
IgG	mg/dl	
C3	mg/dl	
C4	mg/dl	
Anti-PPS	mg/dl	
Anti-CMV	titulo	
Proteínas totales	gr/dl	
Albumina	gr/dl	
Creatinina	mg/dl	
Leucocitos totales	células/mm3	
Linfocitos	%	
Neutrófilos	%	
Estudio Día 30. Fecha	dd/mm/aa	
IgG	mg/dl	
C3	mg/dl	
C4	mg/dl	
Anti-PPS	mg/dl	
Anti-CMV	titulo	
Proteínas totales	gr/dl	
Albumina	gr/dl	
Creatinina	mg/dl	
Leucocitos totales	células/mm3	
Linfocitos	%	
Neutrófilos	%	

Anti-PPS: anticuerpos anti-neumococo. Anti-PPS y anti-CMV se realizarán en el centro coordinador.

ANEXO III
COMUNICACIONES A CONGRESOS

En relación con el presente trabajo se han efectuado comunicaciones en Congresos Nacionales e Internacionales:

IgG Immunologic Monitoring To Identify Lung Recipients at Risk of Opportunistic Infections: Prospective Multicenter Study. E. Sarmiento, J. Cifrian, R. Laporta, P. Ussetti, C. Bravo, S. Lopez, P. Morales, A. de Pablos, M. Jaramillo, J. Navarro, J. Rodriguez-Molina, J. Carbone. The Journal of Heart and Lung Transplantation, Vol 32, 4S, April 2013.

Low IgM Anti-Polysaccharide Antibody Response and Severe Infection in a Cohort of Lung Recipients. E. Sarmiento, M. Jaramillo, J. Navarro, J. Rodriguez-Molina, J. Cifrian, R. Laporta, P. Ussetti, C. Bravo, S. Lopez, A. De Pablos, P. Morales, J. Carbone. The Journal of Heart and Lung Transplantation, Vol. 33, Issue 4, S153, April 2014.

Kinetics of humoral immunocompetence parameters in lung recipients: prospective multicenter study. E Sarmiento, J Cifrian, M Jaramillo, R Laporta, P Ussetti, C Bravo, S López, A Solé, P Morales, A de Pablos, M Jaramillo, J Navarro, J Rodriguez-Molina, J Carbone. First ESOT/American Transplant Congress Meeting. Madrid. 2014

Evaluation of new IgM and IgA anti-polysaccharide antibody ELISA tests to identify severe infection risk in a cohort of lung recipients. M Jaramillo, E Sarmiento, J Cifrian, R Laporta, P Ussetti, C Bravo, S López, A De Pablos, J Navarro, J Rodriguez-Molina, J Carbone. XXXVIII Congreso de la Sociedad Española de Inmunología. Badajoz. 2014. Comunicación oral.

Evaluación de marcadores de inmunidad humoral asociados a riesgo de infección oportunista en trasplante pulmonar: identificación de perfiles patogénicos en un estudio multicéntrico prospectivo. E Sarmiento, J Cifrian, Rosalia L, P Ussetti, C

Bravo, S López, P Morales, A De Pablos, M Jaramillo, J Navarro, J Rodriguez-Molina, J Carbone. 12 Congreso Societat Catalana de Trasplantament. Barcelona 2013

Immunologic monitoring of IgG to identify lung recipients at risk of oportunist infections: prospective multicenter study. E Sarmiento, J Cifrian, R Laporta, P Ussetti, C Bravo, S López, P Morales, A De Pablos, M Jaramillo, J Navarro, J Rodriguez-Molina, J Carbone. 10th International Conference on New Trends in Immunosuppression. Barcelona 2013.