

¿La inmunidad celular específica frente a citomegalovirus pretrasplante renal es útil para predecir el riesgo de infección por citomegalovirus postrasplante?

Jarque M, Crespo E, Melilli E, Gutiérrez A, Moreso F, Guirado L, et al. Cellular immunity to predict the risk of cytomegalovirus infection in kidney transplantation: A prospective, interventional, multicenter clinical trial. *Clin Infect Dis.* 2020;ciz1209.

Análisis crítico: **Dolores Redondo-Pachón, Laura Llinàs-Mallol***

Servicio de Nefrología. Hospital del Mar. Parc de Salut Mar. Barcelona

Grupo de Investigación en Nefropatías. Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM). Barcelona

NefroPlus 2020;12(2):63-66

© 2020 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Tipo de diseño y seguimiento

 Estudio prospectivo, multicéntrico y aleatorizado según el riesgo de infección por citomegalovirus (CMV) establecido mediante la caracterización de la respuesta celular específica frente a CMV previa al trasplante y el uso de 2 estrategias antivirales (profilaxis o terapia preventiva), y de 12 meses de duración.

■ Asignación

 *Block randomization* o aleatorización en bloque para garantizar grupos con el mismo tamaño muestral.

■ Enmascaramiento

 Doble ciego.

■ Ámbito

 Cinco unidades de trasplante renal de centros españoles.

■ Pacientes

 Pacientes que van a recibir un injerto renal con serología CMV IgG D⁺/R⁺, que reciben inmunosupresión de inducción con basiliximab o timoglobulina, y terapia de mantenimiento con tacrolimús, micofenolato mofetilo y prednisona. Los pacientes con inmunosupresión pretrasplante o que recibieron terapia de desensibilización fueron excluidos del estudio.

■ Intervención

Se estratificó a 160 pacientes en 2 grupos según el riesgo pretrasplante de infección por CMV determinado mediante la respuesta inmune celular específica frente a CMV (CMI, *CMV-specific cell-mediated immunity*). La CMI se caracteriza mediante ELISPOT-T (T-SPOT.CMV) cuantificando el número de células T secretoras de interferón γ (IFN- γ) específicas frente a CMV en sangre periférica. Según el valor de la CMI, se clasifican en 2 grupos (tabla 1).

Tabla 1. Grupos de pacientes según el valor de la respuesta inmune celular específica frente a CMV

Grupo A (n = 103) Bajo riesgo de infección por CMV		Grupo B (n = 57) Alto riesgo de infección por CMV	
Aleatorización			
Grupo A.1 (n = 49) Profilaxis ^a	Grupo A.2 (n = 54) Terapia preventiva ^b	Grupo B.1 (n = 27) Profilaxis ^a	Grupo B.2 (n = 30) Terapia preventiva ^b

CMV: citomegalovirus.

^aReciben terapia antiviral con valganciclovir 900 mg/día los 100 primeros días postrasplante.

^bReciben tratamiento antiviral si se detecta replicación por CMV o clínica compatible con infección viral.

*Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología.

El seguimiento se realizó durante 12 meses postrasplante y 23 de los 160 pacientes no finalizaron los 12 meses de seguimiento del estudio (14,3%).

■ Variables de resultado

Variable principal

- Incidencia de infección por CMV en el grupo de pacientes con alto riesgo frente a grupo de pacientes de bajo riesgo de infección por CMV pretrasplante y que reciben terapia antiviral preventiva (grupo A.2 frente a grupo B.2).

Variables secundarias

- Tasa de pacientes con infección por CMV que requieren tratamiento antiviral, los cuales desarrollan enfermedad por CMV e infección tardía por CMV tras finalización de la terapia profiláctica.
- Impacto de la inmunidad celular específica frente a CMV según la terapia de inducción.
- Influencia de la inmunidad celular específica frente al antígeno de CMV pp65.
- Predicción del riesgo de la inmunidad celular específica de CMV a los 15 días postrasplante.

■ Tamaño muestral



Se asume una tasa de infección del 10% en el grupo de bajo riesgo y una tasa de infección del 35% en el grupo de alto riesgo, y una aleatorización de 65:35.

A partir de esto, para obtener una diferencia significativa (5%) con una potencia del 80% se requerirían 52 y 28 pacientes en los grupos de bajo y alto riesgo, respectivamente. La prueba ELISPOT-CMV en pacientes D⁺/R⁺ tiene una sensibilidad del 83% y una especificidad del 65%. Se asume una tasa de abandono del 10%. Por todo ello, se planificó el reclutamiento de 160 pacientes.

■ Estadística

Todos los análisis se realizaron según intención de tratar. Los *cut-off* de predicción de la infección por CMV se calcularon mediante curvas ROC o curvas de eficacia diagnóstica. Para el análisis de la variable principal se utilizó la prueba de χ^2 . El riesgo de la infección por CMV se estimó mediante prueba de Cox y la tasa de infección en el tiempo, mediante curvas de Kaplan-Meier. La significación estadística se estableció en el 5%.

■ Promoción

Estudio financiado con becas de investigación nacionales e internacionales [ISCIII, BIO-DRIM Consortium, Departamento de Salud de la Generalitat de Cataluña, CERCA]. El estudio también ha sido parcialmente financiado por Oxford Immunotec Ltd., que ha proporcionado los ensayos T-SPOT.CMV.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Variable principal

Incidencia de infección por CMV en pacientes con terapia preventiva

Los pacientes de alto riesgo de infección por CMV presentaron tasas de infección por CMV, de infección que requirió tratamiento y de enfermedad por CMV superiores a los pacientes de bajo riesgo (tabla 2).

Tabla 2. Incidencia de infección por CMV en pacientes con terapia preventiva

	Bajo riesgo de infección por CMV (grupo A.2)	Alto riesgo de infección por CMV (grupo B.2)
Incidencia de infección por CMV OR: 3,44 (IC95%: 1,30-9,08)	24/54 (44,4%)	22/30 (73,3%)
Infección por CMV que requiere tratamiento OR: 5,03 (IC95%: 1,86-13,57)	10/54 (18,5%)	16/30 (53,3%)
Incidencia de enfermedad por CMV OR: 6,50 (IC95%: 1,22-34,59)	2/54 (3,7%)	6/30 (20%)

CMV: citomegalovirus; IC95%: intervalo de confianza del 95%; OR: *odds ratio*.

Variables secundarias

Efecto de la respuesta celular específica frente a CMV pretrasplante según la terapia de inducción en pacientes con terapia preventiva frente a CMV

Los pacientes de alto riesgo de infección por CMV que recibieron basiliximab presentaron mayor tasa de infección por CMV, de infección que requirió tratamiento y de enfermedad por CMV respecto a los pacientes con bajo riesgo de infección por CMV. Sin embargo, en aquellos pacientes que recibieron timoglobulina no se observaron diferencias entre los pacientes de alto y bajo riesgo de infección (tabla 3).

Impacto de la respuesta celular específica frente a CMV pretrasplante en pacientes con profilaxis antiviral

En el grupo de pacientes con profilaxis frente a CMV, independientemente de la terapia de inducción, la supervivencia libre de CMV fue mayor en los pacientes de bajo riesgo comparada con la de los pacientes de alto riesgo de infección por CMV (*odds ratio* [OR]: 11,8; intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 2,3-59,7; $p = 0,003$). De forma similar ocurre con la supervivencia libre de infección por CMV que requiere tratamiento, que fue mayor en los pacientes de bajo riesgo de infección por CMV a pesar de no alcanzar totalmente la significación estadística (OR: 5,3; IC95%: 1-29,7; $p = 0,056$).

Predicción de infección por CMV según la respuesta celular específica frente a CMV pretrasplante

Los pacientes que desarrollaron infección y enfermedad por CMV presentaron menor proporción de células T IFN- γ frente a IE-1, pero no frente a pp65, respecto a los pacientes que no tuvieron infección o enfermedad por CMV. Sin embargo, en los pacientes con infección por CMV que requirió tratamiento, la respuesta frente a ambos antígenos (IE-1 y pp65) fue menor. El valor de corte establecido para discriminar los pacientes de alto riesgo frente a los de bajo riesgo se sitúa en $20 \text{ CMV (IE-1)-specific IFN-}\gamma \text{ spots}/3 \times 10^5 \text{ células}$.

Respuesta celular específica frente a CMV 15 días después del trasplante y riesgo de infección por CMV

El análisis de la respuesta celular específica frente a CMV realizada a los 15 días después del trasplante mejoró la predicción de infección por CMV respecto a su medición pretrasplante. El 42,7% de los pacientes que recibieron inducción con basiliximab y que fueron clasificados como bajo riesgo de infección por CMV se reclasificaron en alto riesgo según el resultado obtenido a los 15 días postrasplante.

Efecto protector del tipo de terapia antiviral según la respuesta celular específica frente a CMV

La respuesta celular específica frente a CMV a los 15 días postrasplante permite identificar a los pacientes que se pueden beneficiar de terapia preventiva respecto a profilaxis. Solo 2/22 (9%) pacientes de bajo riesgo y con terapia preventiva desarrollaron infección por CMV y ninguno desarrolló enfermedad por CMV.

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

La monitorización de la respuesta celular específica frente a CMV predice con precisión el riesgo de infección por CMV en pacientes que no reciben inducción con timoglobulina. Los receptores de trasplante renal CMV D⁺/R⁺ con alto riesgo de infección por CMV deben recibir profilaxis antiviral o se les debe aplicar un estrecho seguimiento. Este estudio demuestra que la medicina personalizada puede ser aplicable a pacientes con un trasplante renal para controlar la infección por CMV.

Tabla 3. Efecto de la respuesta celular específica frente a CMV pretrasplante según la terapia de inducción en pacientes con terapia preventiva frente a CMV

	Inducción con basiliximab (n = 128)			Inducción con timoglobulina (n = 32)		
	Alto riesgo	Bajo riesgo	p	Alto riesgo	Bajo riesgo	p
Incidencia de infección por CMV (%)	81,3	37,2	0,006	71,4	72,7	0,95
Infección por CMV que requiere tratamiento (%)	56,6	16,3	0,001	42,9	27,3	0,49
Incidencia de enfermedad por CMV (%)	26,1	4,7	0,022	0	0	-

CMV: citomegalovirus.

■ COMENTARIOS DE LAS REVISORAS

La infección por CMV es una complicación muy frecuente en el trasplante renal. Sabemos que esta infección viral impacta en la morbimortalidad de los pacientes trasplantados, además de tener unos elevados costes económicos. En la actualidad, la estimación del riesgo de infección por CMV se basa fundamentalmente en aspectos serológicos de donante y receptor¹, y no permite realizar una estimación individualizada y real del riesgo de esta infección viral en el paciente trasplantado. Por este motivo, la investigación en ensayos o biomarcadores específicos que nos hagan predecir de forma precisa el riesgo de infección por CMV es de alta relevancia clínica².

Este estudio prospectivo, aleatorizado y multicéntrico tiene como objetivo principal evaluar si la inmunidad celular específica frente a CMV pretrasplante predice el riesgo de infección por CMV en receptores de trasplante renal durante el periodo postrasplante. Los autores evalúan la inmunidad celular mediante una técnica ELISPOT-T que permite clasificar a los pacientes en alto o bajo riesgo de infección. Con este ensayo de inmunidad específica se predice de manera eficiente el desarrollo de infección por CMV, especialmente en el grupo de pacientes que reciben inducción con basiliximab. Este hallazgo permite clasificar de forma individualizada a los pacientes en alto o bajo riesgo de infección, los cuales serán candidatos a recibir terapia antiviral universal o profilaxis de acuerdo con el riesgo de infección. De este modo, los pacientes de alto riesgo requerirán una monitorización y un seguimiento estrecho durante el postrasplante, mientras que en los pacientes de bajo riesgo esta monitorización podrá ser más flexible, lo que supone un ahorro de costes económicos y de personal, además de un beneficio para el paciente trasplantado.

Además, los autores demuestran que este ensayo es más preciso en la estratificación del riesgo a los 15 días después del trasplante. Es relevante mencionar que casi la mitad de los pacientes clasificados como bajo riesgo pretrasplante fueron reclasificados a alto riesgo según el resultado obtenido a los 15 días postrasplante.

Finalmente, de particular interés sería la evaluación de la eficacia de este ensayo en pacientes con otros esquemas de inmunosupresión que incluyan imTOR, dadas las numerosas evidencias de reducción de la tasa de infección en pacientes con este tratamiento inmunosupresor³.

El desarrollo de este tipo de ensayos novedosos es muy relevante para avanzar en la medicina personalizada en el campo del trasplante renal, especialmente en aspectos de alto impacto clínico y donde la estimación del riesgo se realiza en función de las características generales y poco precisas que no permiten la individualización terapéutica y de seguimiento clínico.

■ CONCLUSIONES DE LAS REVISORAS

Conocer la inmunidad celular específica frente a CMV pre- y postrasplante inmediato permite predecir con precisión el riesgo de infección por CMV y, por tanto, realizar una estrategia para controlar la infección viral individualizada. Su principal limitación es la baja capacidad de predicción en pacientes que reciben timoglobulina. Son necesarios futuros estudios para evaluar este ensayo con diferentes esquemas de inmunosupresión y en pacientes de alto riesgo serológico (R⁺/D⁻).

■ CLASIFICACIÓN

Tema: Infección por citomegalovirus

Subespecialidad: Trasplante renal

Palabras clave: Trasplante renal. Infección por CMV. Inmunidad celular. ELISPOT

NIVEL DE EVIDENCIA: Alto

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Fuerte

Conflicto de intereses

Las Dras. Dolores Redondo-Pachón y Laura Llinàs-Mallol declaran que no tienen conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Huprikar S, Chou S, Danziger-Isakov L, et al. The third international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. *Transplantation*. 2018;102:900-31.
2. Redondo-Pachón D, Crespo M, Yélamos J, Muntasell A, Pérez-Sáez MJ, Pérez-Fernández S, et al. Adaptive NKG2C+ NK cell response and the risk of cytomegalovirus infection in kidney transplant recipients. *J Immunol*. 2017;198:94-101.
3. Brennan D, Legendre C, Patel D, Mange K, Wiland A, McCague K, et al. Cytomegalovirus incidence between everolimus versus mycophenolate in de novo renal transplants: pooled analysis of three clinical trials. *Am J Transplant*. 2011;11:2453-62.