

### 372. LA FUNCIÓN TÍMICA PRETRASPLANTE SE ASOCIA CON EL RIESGO DE ENFERMEDAD POR CITOMEGALOVIRUS EN RECEPTORES DE ÓRGANO SÓLIDO SEROPOSITIVOS

I. Gracia Ahufinger<sup>1</sup>, S. Ferrando Martínez<sup>2</sup>, M. Montejo<sup>3</sup>, M.D.C. Muñoz Villanueva<sup>1</sup>, S. Cantisán<sup>1</sup>, A. Rivero<sup>1</sup>, R. Solana<sup>1</sup>, M. Leal<sup>2</sup> y J. de la Torre Cisneros<sup>1</sup>

<sup>1</sup>IMIBIC-Hospital Reina Sofía-Universidad de Córdoba. Córdoba.

<sup>2</sup>IBIS-Hospital Virgen del Rocío-Universidad de Sevilla. Sevilla.

<sup>3</sup>Hospital de Cruces. Bilbao.

**Introducción y objetivos:** La enfermedad por citomegalovirus (CMV) es una complicación importante en los receptores de un trasplante de órgano sólido. La función tímica en adultos se relaciona con la inmunidad específica de las células T. El objetivo de este estudio ha sido analizar el papel de la función tímica en la identificación de una población de bajo riesgo de enfermedad por citomegalovirus tras el trasplante.

**Material y métodos:** Se estudió un total de 75 pacientes trasplantados de órgano sólido, con protocolo de profilaxis o terapia anticipada. Se estudió la posible relación entre el desarrollo de enfermedad por CMV a los 12 meses postrasplante y las siguientes variables: edad, género, tipo de órgano, serología donante/receptor, estrategia de prevención, inmunosupresión pretrasplante y función tímica. La función tímica se analizó empleando una PCR cuantitativa anidada en muestras de sangre pretrasplante para determinar el índice  $\Delta/\beta$ -TREC (T-cell receptor excision circle). Mediante regresión logística multivariante se estudió si la función tímica se comporta como un factor de riesgo de enfermedad por CMV. Asimismo se calculó el valor predictivo positivo y negativo de la técnica.

**Resultados:** En total, 12 pacientes (16%) desarrollaron enfermedad por CMV (7 síndrome viral, 4 colitis, 1 neumonitis). En el análisis de factores de riesgo en los 75 pacientes estudiados, sólo el uso de timoglobulina (OR 6,00, IC95% 1,07-33,53,  $p < 0,041$ ) y la serología D+/R- (OR 6,67, IC95% 1,49-29,73,  $p < 0,013$ ) se comportaron como factores de riesgo independientes de enfermedad por CMV. Aunque la función tímicapretrasplante era significativamente menor en pacientes que desarrollaron enfermedad por CMV ( $12,01 \pm 12,43$  vs  $44,08 \pm 115,11$ ), las diferencias no fueron estadísticamente significativas. En este grupo, una función tímica  $< 9,5$  no se comportó como factor de riesgo de enfermedad por CMV. En los receptores seropositivos para CMV ( $n = 57$ ), la función tímica se relaciona con el riesgo de la enfermedad por CMV. En ellos, una función tímica pretrasplante  $< 9,5$  (OR 11,27, IC95%: 1,09-61,84,  $p = 0,041$ ) y el uso de yimoglobulina (OR 8,21, IC95%: 1,11-114,43,  $p = 0,040$ ) se comportaron como factores de riesgo independientes de enfermedad por CMV a los 12 meses postrasplante. Los pacientes con una función tímica  $< 9,5$  tuvieron una mayor incidencia de enfermedad por CMV (24%) que los pacientes con niveles  $\geq 9,5$  (3%) (log-rank test: 5,727;  $p = 0,017$ ). Los valores predictivos positivos y negativos de este punto de corte de función tímica pretrasplante fueron 0,24 (IC95% 0,10-0,45) y 0,97 (IC95% 0,82-1,00) respectivamente.

**Conclusiones:** La función tímica pretrasplante en candidatos seropositivos para CMV podría ser útil para identificar el riesgo de enfermedad por CMV tras el trasplante de órgano sólido, seleccionando un grupo de candidatos de bajo riesgo subsidiarios de un tratamiento preventivo de CMV individualizado.

### 373. ANÁLISIS DE LOS CAMBIOS EN LA RESPUESTA DE LOS LINFOCITOS T CD8+ CMV-ESPECÍFICOS DURANTE EL PRIMER AÑO POST-TRASPLANTE USANDO EL TEST QUANTIFERON-CMV

S. Cantisán<sup>1</sup>, R. Lara<sup>1</sup>, M. Montejo<sup>2</sup>, A. Páez-Vega<sup>1</sup>, F. Santos<sup>3</sup>, A. Rodríguez-Benot<sup>4</sup>, J. Gutiérrez-Aroca<sup>3</sup>, F.J. Gainza<sup>2</sup>, A. Rivero<sup>1</sup>, R. Solana<sup>1</sup> y J. Torre-Cisneros<sup>4</sup>

<sup>1</sup>IMIBIC/Hospital Reina Sofía. Córdoba. <sup>2</sup>Hospital de Cruces.

Barakaldo. <sup>3</sup>Hospital Reina Sofía. Córdoba. <sup>4</sup>IMIBIC/Hospital Reina Sofía.

Córdoba.

**Objetivos:** En este estudio prospectivo hemos analizado los cambios en los niveles de INF $\gamma$  producido por los linfocitos T CD8+ CMV-específicos durante el primer año tras el trasplante, así como los factores relacionados con dichos cambios.

**Material y métodos:** El estudio se llevó a cabo en dos centros de REIPI (Hospital Reina Sofía, Córdoba, y Hospital de Cruces, Bilbao). Se reclutaron pacientes trasplantados de pulmón o riñón y se siguieron durante un año. La producción de IFN $\gamma$  se midió en tres puntos: antes del trasplante, inmediatamente antes de finalizar la profilaxis (3 o 6 meses post-trasplante en los de alto riesgo) y a los 12 meses post-trasplante. La producción de IFN $\gamma$  se determinó mediante la técnica del QuantIFERON-CMV (QF-CMV) (Cellestis, a Qiagencompany, Australia), que clasifica a los pacientes como "Reactivo" si IFN $\gamma \geq 0,2$  IU/mL. La carga viral de CMV se monitorizó por PCR a tiempo real durante el año de seguimiento. Para determinar las variables relacionadas con ser QF-CMV "Reactivo" a los 12 meses post-trasplante se utilizó la regresión logística. Para el análisis de la variación en la producción de IFN $\gamma$  durante el tiempo de seguimiento se utilizó el test de McNemar para las variables cualitativas y los test de Wilcoxon y de Friedman para las cuantitativas.

**Resultados:** Un total de 55 trasplantados renales ( $n = 32$ ) o pulmonares ( $n = 23$ ) fueron reclutados. Los únicos factores que mostraban asociación estadísticamente significativa con ser QF-CMV "Reactivo" al año de trasplante eran la serología CMV del receptor (OR 5,9,  $p = 0,014$ ) y la producción previa de IFN $\gamma$  (preTx OR 7,0,  $p = 0,004$ ; punto 2 OR 16,2,  $p = 0,001$ ). Al analizar los cambios en la producción cualitativa de IFN $\gamma$  (QF-CMV "Reactivo" o "No-reactivo") durante el tiempo de seguimiento se observó que a los 12 meses del trasplante había un incremento significativo en el número de pacientes QF-CMV "Reactivo" con respecto al punto 2, pasando de 28/55 a 38/55 ( $p = 0,013$ ). Estos cambios se correspondían con los observados en el grupo de pacientes que recibieron profilaxis ( $p = 0,002$ ), donde los pacientes QF-CMV "Reactivos" pasaron de 11/31 a 21/31. En los pacientes que siguieron terapia anticipada no hubo variación en el número de pacientes QF-CMV "Reactivo" ( $p = 1,000$ ). Cuando se analizaron los cambios en los niveles cuantitativos de IFN $\gamma$  se observó que la producción media se incrementaba de forma significativa desde el pretrasplante hasta los 12 meses post-trasplante (10,8, 6,6 y 27,3 IU/mL, resp.,  $p < 0,001$ ). Al analizar los cambios en los niveles cuantitativos de IFN $\gamma$  pero estratificados según la existencia o no de replicación post-trasplante de CMV se observó un incremento significativo sólo en el grupo de pacientes con replicación de CMV ( $p < 0,001$ ), pero no en los que no tuvieron replicación ( $p = 0,102$ ).

**Conclusiones:** Los cambios en la producción de IFN $\gamma$  durante el primer año post-trasplante están relacionados con la replicación de CMV en ese periodo y con la estrategia antiviral seguida. La suspensión de la profilaxis en los pacientes de alto riesgo favorece la replicación del virus y, por tanto, la estimulación de la producción de IFN $\gamma$  por parte de los linfocitos T CD8+ CMV-específicos.