

Utilidad de la proteína de fusión Belatacept bloqueador de la coestimulación de células T en receptores de trasplante de corazón: experiencia del mundo real de un centro de gran volumen

Oren, et al. *Clinical Transplantation* 2024 | doi.org/10.1111/ctr.15251

Características Del Estudio

Objetivo: Dirigido a determinar la eficacia, seguridad y complicaciones de belatacept (BTC) en receptores de trasplante de corazón (OHT) en un centro de gran volumen.

Métodos: Cohorte retrospectiva, de un solo centro, que evaluó a todos los receptores de trasplantes de corazón que recibieron BTC como parte de su inmunosupresión de mantenimiento. Resultados evaluados: función renal, función del injerto, rechazo del injerto y mortalidad.

Resultados: Se incluyeron 21 pacientes. El BTC se inició en una mediana de 22,6 meses después del trasplante; más comúnmente agregado para anticuerpos específicos del donante (DSA) (66,6%) y disfunción renal (23,8%). Después del inicio de belatacept, la mayoría de los receptores de trasplante de corazón continuaron con tacrolimus (85,7%). La función del injerto se mantuvo estable. Sólo 1 paciente experimentó rechazo. El 76,2% de los pacientes tuvo una mejoría en la SCr (mediana de 1,58 a 1,45) durante 12 meses; esto no fue estadísticamente significativo. 11 (52,4%) pacientes desarrollaron una infección.

Conclusión: BTC en combinación con tacrolimus pareció preservar la función renal y del injerto cardíaco.

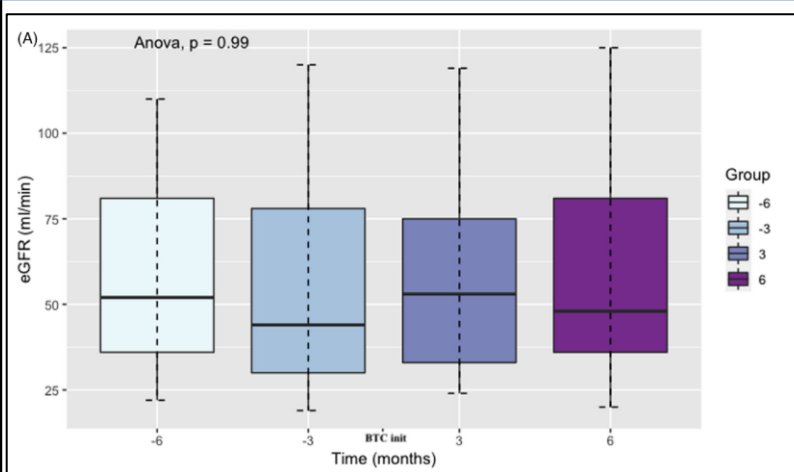
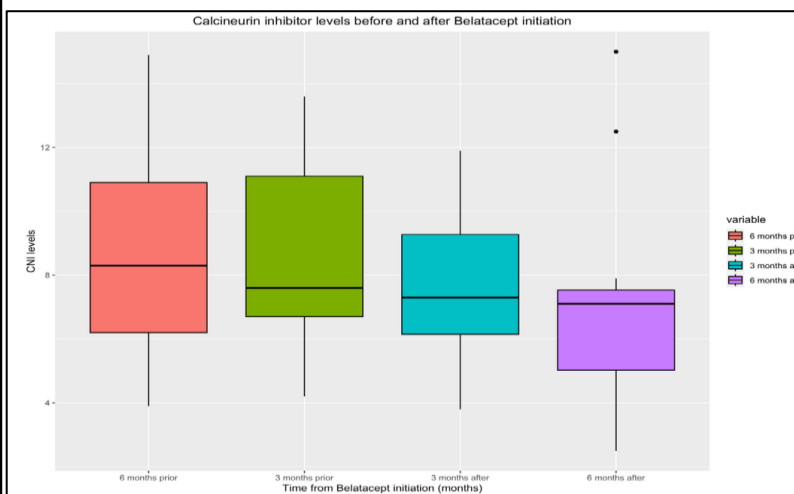


Figure 1: TFGe a los 3 y 6 meses antes y después de la conversión a BTC
Figure 2: Niveles de ICN a los 3 y 6 meses antes y después de BTC



Comentarios del Revisor

- Alto uso de inhibidores de la calcineurina (ICN) con belatacept.
- Tasas de rechazo más bajas que difieren de trabajos publicados anteriormente (Launay et al. Am J Transplant. 2020). Probablemente influenciado por un mayor uso de ICN.
- El uso elevado de ICN probablemente influyó en la mejora no estadísticamente significativa de la función renal.
- No se mencionan cambios en los DSA circulantes a pesar de que esta es la indicación más común para BTC.
- Papel potencial del uso de BTC con ICN para estabilizar la función renal y preservar la función del injerto en OHT.

Limitaciones

- Esta cohorte no se comparó con otra cohorte diferente para evaluar las diferencias en los resultados de BTC versus no BTC.
- Grupo heterogéneo en términos de indicación de BTC, riesgo inmunológico y manejo de otros inmunosupresores (es decir, otras dosis de inmunosupresión y objetivos mínimos).

Variabilidad del tacrolimus y resultados clínicos en el período temprano posterior al trasplante de pulmón: administración oral versus administración intravenosa continua

van Dommelen et al. *Clin Pharmacokinet* 2024 | <https://doi.org/10.1007/s40262-024-01368-1>

Características Del Estudio

Objetivo: Este estudio compara la variabilidad en los niveles sanguíneos de tacrolimus y los resultados clínicos relacionados entre la administración oral e intravenosa continua en los primeros 14 días después del trasplante de pulmón.

Métodos: Estudio de cohorte retrospectivo de 522 pacientes trasplantados de pulmón. Los pacientes se dividieron en grupos de tacrolimus oral (224) e intravenoso (298). Las concentraciones de tacrolimus se analizaron mediante cromatografía líquida con espectrometría de masas (LC-MS/MS) para garantizar la precisión.

Resultados clave:

Variabilidad intrapaciente (IPV%): la administración oral resultó en un mayor % de IPV (27,2%) en comparación con la administración intravenosa (16,4%).

Tiempo dentro del rango terapéutico (TTR%): La administración oral tuvo un TTR% menor (39,6%) que la intravenosa (46,9%).

Lesión renal aguda (IRA): No hubo diferencias significativas en la incidencia general de IRA, aunque la IRA en etapa 1 fue más frecuente en el grupo oral.

Rechazo agudo: Tasas de rechazo ligeramente más altas en el grupo oral, pero no estadísticamente significativas.

Resultados de la UCI: Duración de la estancia en la UCI y tasas de mortalidad similares entre los dos grupos.

Conclusión: La administración intravenosa continua de tacrolimus en el período postrasplante temprano conduce a niveles sanguíneos más estables en comparación con la administración oral. Este método puede reducir los riesgos relacionados con la variabilidad sin aumentar la IRA o las tasas de rechazo, lo que lo sugiere como un enfoque preferible inmediatamente después del trasplante de pulmón.

Figure 1. Representación del cálculo del tiempo dentro y fuera del rango terapéutico de tacrolimus. Las áreas verde, gris y amarilla representan el tiempo dentro, por encima y por debajo del rango terapéutico, respectivamente. Trasplante de pulmón LuTx

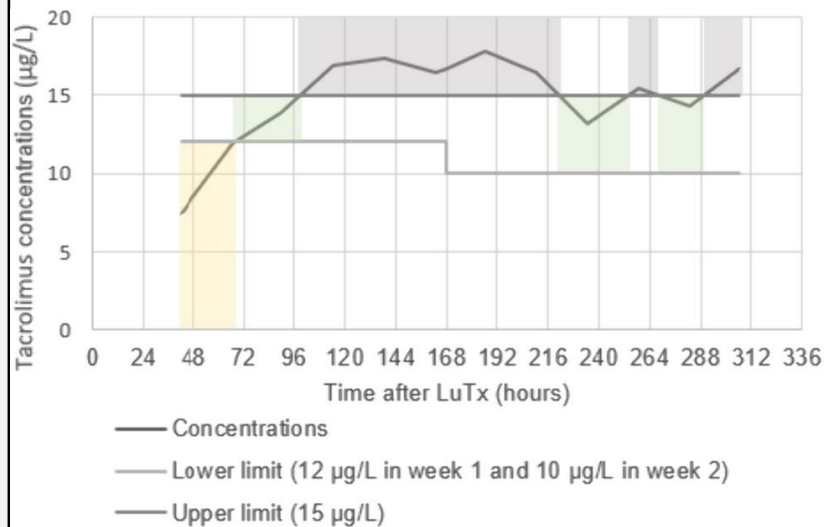


Table 3. Resultados de resultados secundarios.

Variable/outcome	Oral n = 224	Intravenous n = 298	P value
AKI, n (%)	103 (46.0)	127 (42.6)	0.484
AKI stage 1, n (%)	55 (24.6)	47 (15.8)	0.014
AKI stage 2, n (%)	23 (10.3)	38 (12.8)	0.367
AKI stage 3, n (%)	25 (11.2)	42 (14.1)	0.307
RRT in the first 14 days after LuTx, n (%)	26 (11.6)	45 (15.1)	0.249
Rejection, n (%)	55 (24.6)	53 (17.8)	0.059
Major confounders and effect modifiers for AKI, IPV% and TTR%			
ECLS in the first 14 days after LuTx, n (%)	79 (35.3)	60 (20.1)	< 0.001
Lowest Ht in the first 14 days after LuTx (L/L), mean ± SD	0.28 ± 0.07	0.23 ± 0.06	< 0.001

AKI acute kidney injury, ECLS extra-corporeal life support, Ht hematocrit, IPV% percentage of inpatient variability, LuTx lung transplantation, RRT renal replacement therapy, SD standard deviation, TTR% percentage of time within the therapeutic range

Comentarios del Revisor

- El estudio destaca las ventajas potenciales del tacrolimus intravenoso para reducir la variabilidad posterior al trasplante de pulmón al evitar el tracto gastrointestinal y el metabolismo de primer paso, minimizando los factores de absorción específicos del paciente.
- El % de IPV más alto y el % de TTR más bajo en el grupo oral subrayan los desafíos de mantener niveles constantes de fármaco con la administración oral.
- Es notable la falta de diferencias significativas en las tasas generales de IRA y rechazo entre los grupos, lo que sugiere que la administración intravenosa no se asocia con mayores resultados adversos.

Limitaciones

- El estudio no recopiló todos los medicamentos concomitantes, como los antifúngicos azólicos, que podrían afectar los niveles de tacrolimus y los resultados debido a posibles interacciones entre medicamentos.
- No se incluyó el período de seguimiento más allá de los 14 días iniciales posteriores al trasplante, lo que limita la evaluación de la variabilidad a largo plazo y su impacto en los resultados clínicos.
- El estudio no incluyó estimaciones del área bajo la curva (AUC) para la exposición a tacrolimus, lo que habría proporcionado una comprensión más completa de la farmacocinética y el impacto potencial en los resultados clínicos.
- El estudio fue retrospectivo y, si bien se hicieron esfuerzos para controlar los factores de confusión, se necesitan estudios prospectivos para confirmar estos hallazgos.

Anticoagulantes orales directos versus warfarina en receptores adultos de trasplante de corazón

Shitanishi, et al. *JHLT Open* 2024 | <https://doi.org/10.1016/j.jhlto.2024.100061>

Características Del Estudio

Objetivo: Tuvo como objetivo observar la incidencia de hemorragia y trombosis irruptiva de los anticoagulantes orales directos (ACOD) frente a la warfarina en pacientes con trasplante de corazón (OHT).

Métodos: Cohorte retrospectiva, unicéntrica, que evalúa a todos los pacientes con OHT entre 1/2010 y 7/2021.

Resultados: Se incluyeron noventa y cinco pacientes, aproximadamente el 86% de los cuales recibían antifúngicos azólicos concomitantes (el 56% fluconazol). La duración media de la anticoagulación fue de 433,7 ($\pm 572,7$ días). Hubo 17 eventos hemorrágicos en total; el grupo de ACOD tuvo tasas de sangrado más bajas en comparación con el grupo de warfarina (41% v 58% $p=0,0077$). 7 fueron hemorragias mayores y 10 fueron hemorragias menores. Hubo 6 eventos trombóticos irruptivos, todos en el grupo de ACOD. 4 de los 6 eventos trombóticos tuvieron desviaciones de la dosis con respecto al etiquetado del paquete.

Conclusión: La terapia con ACOD en receptores de OHT puede ser más segura que la warfarina; sin embargo, se necesita investigación adicional para optimizar la práctica ante posibles interacciones farmacológicas y disfunción renal.

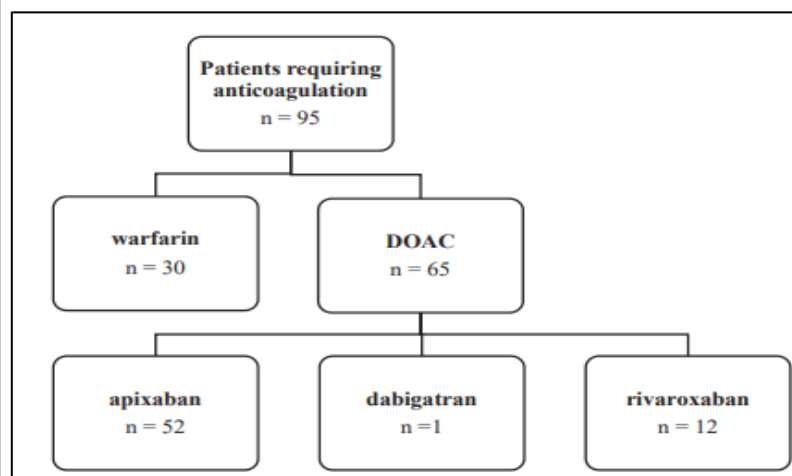
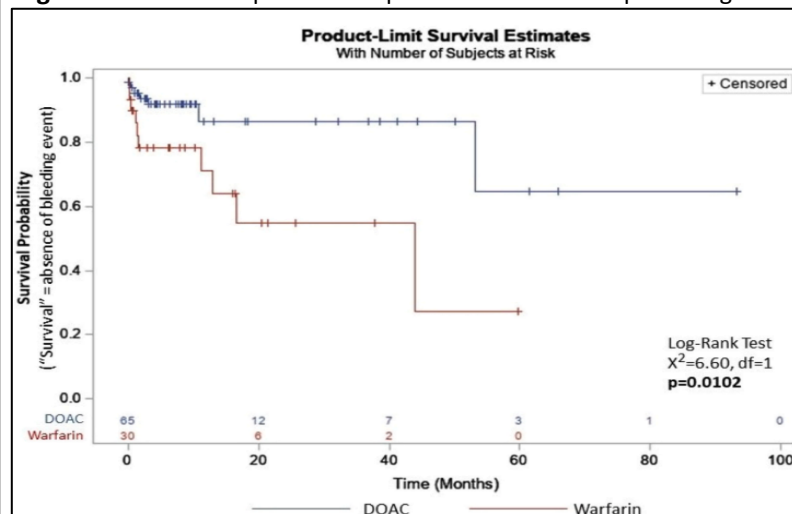


Figure 1: Desglose de pacientes que toman warfarina frente a ACOD

Figure 2: Curva de Kaplan-Meier que demuestra el tiempo al sangrado



Comentarios del Revisor

- Duración media prolongada del uso de anticoagulación.
- Curva de Kaplan-Meier muestra que los pacientes que tomaban warfarina tenían un tiempo de sangrado más rápido que los ACOD.
- El tiempo promedio desde el inicio de la anticoagulación hasta el episodio de sangrado fue aproximadamente 9 meses después del inicio del tratamiento. El tiempo promedio desde el trasplante hasta el sangrado fue de 2 años 10 meses.
- No se menciona cuál era el “estándar” de práctica con respecto a mantener la anticoagulación en torno a procedimientos de rutina (biopsia endomiocárdica, LHC con IVUS, etc.).

Limitaciones

- No se realizó un análisis de poder, sin embargo, la incidencia de eventos hemorrágicos y trombóticos fue baja.
- Gráfico unicéntrico, retrospectivo.
- ¿Una tasa de sangrado de ACOD más baja posiblemente se deba a reducciones de dosis?
 - No se compararon pacientes sin ninguno de los eventos.
 - Sería beneficioso ver cuántos pacientes del grupo de ACOD tuvieron reducciones de dosis.

Resultados del ensayo aleatorizado de pirfenidona en pacientes con rechazo crónico (estudio STOP-CLAD)

Combs, et al. J Heart Lung Transplant 2024 | <https://doi.org/10.1016/j.healun.2024.05.013>

Características Del Estudio

Objetivo: La disfunción crónica del aloinjerto de pulmón (CLAD) sigue siendo la principal causa de malos resultados después del trasplante de pulmón y se caracteriza por fibrosis de las vías respiratorias pequeñas o fibroelastosis pleuroparenquimatosa. La pirfenidona, un medicamento antifibrótico, puede ser beneficiosa en pacientes con CLAD.

Métodos: Un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de un solo centro, realizado del 5/5/2018 al 3/12/2019. Se incluyeron receptores de trasplante de pulmón al menos 6 meses después del trasplante con una función pulmonar inicial establecida de al menos el 50% de los valores previstos que cumplían con los criterios ISHLT para el diagnóstico de CLAD. El resultado primario fue el cambio en el volumen del aloinjerto pulmonar con enfermedad funcional de las vías respiratorias pequeñas (PRM^{fSAD}) durante 24 semanas.

Resultados: Las características iniciales fueron similares entre los grupos. No se observaron diferencias entre los grupos con respecto a PRM^{fSAD} y PRM^{PD}. La pirfenidona no se asoció con diferencias en el cambio en el FEV1 durante el período de 24 semanas en comparación con el placebo. Los efectos secundarios gastrointestinales fueron más comunes en el grupo de pirfenidona.

Conclusiones: La pirfenidona para CLAD no se asoció con una diferencia significativa en la progresión de la disfunción radiográfica del aloinjerto o en la disminución de la función pulmonar.

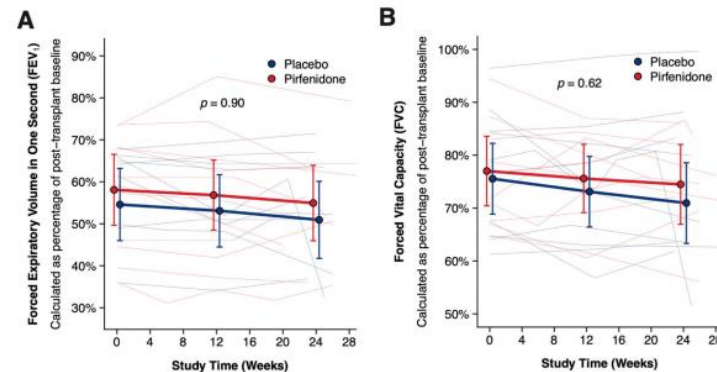


Figure 1. Cambio en los parámetros de mapeo de respuesta paramétrica. **A)** PRM^{fSAD}; **B)** PRM^{PD}

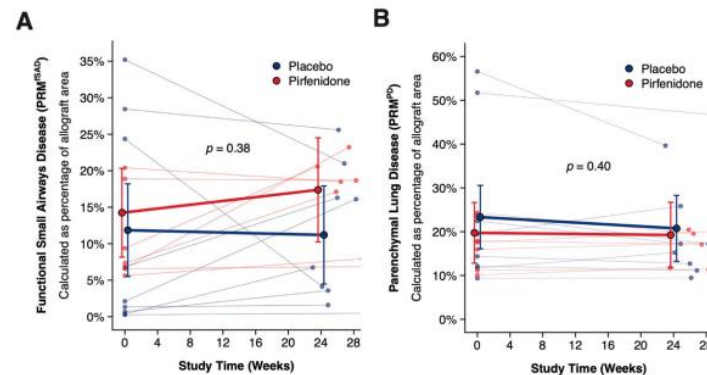


Figure 2. Cambio en la función pulmonar (en relación con los valores iniciales postrasplante). **A)** FEV₁; **B)** FVC

Comentarios del Revisor

- Se ha demostrado que la pirfenidona retarda el deterioro de la función pulmonar en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática y, en teoría, puede ser beneficiosa en CLAD.
- La pirfenidona no tuvo impacto en la progresión de la disfunción radiográfica del aloinjerto ni en la disminución de la función pulmonar.
- Se necesitan estudios más amplios para evaluar el impacto de la pirfenidona en CLAD

Limitaciones

- Estudio de un solo centro, lo que limita la generalización
- La inscripción se detuvo anticipadamente debido a la pandemia de COVID-19, lo que dejó al estudio sin suficiente poder estadístico
- Los pacientes solo fueron seguidos durante 24 semanas, lo que puede no ser suficiente para ver el impacto total.
- Se utilizó el biomarcador exploratorio como criterio de valoración principal y la evaluación estándar de CLAD solo se utilizó como criterio de valoración secundario (es decir, FEV₁)
- No se incluyeron datos sobre otras terapias CLAD.
- El efecto evaluado sobre CLAD generalmente no se basa solo en BOS versus RAS; en teoría, puede haber un mejor impacto en los pacientes con RAS
- Los síntomas gastrointestinales preexistentes y el elevado número de pastillas pueden limitar la utilidad clínica de la pirfenidona en receptores de trasplantes