

# Diferencia de supervivencia entre los genotipos de alto y bajo riesgo (CFTR) después del trasplante de pulmón

*Clausen et al. The Journal of Heart and Lung Transplantation, May 2022*

## CÁRACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO

**Antecedentes:** existe evidencia de que los genotipos del regulador del conductor transmembrana de la fibrosis quística (CFTR) influyen en los resultados clínicos en pacientes con fibrosis quística (FQ). No se sabe si estos genotipos afectan los resultados del trasplante de pulmón.

**Método:** Estudio de cohorte retrospectivo, combinando datos de la Red de Obtención y Trasplante de Órganos y el Registro de Pacientes de la Fundación de FQ de EE. UU. Esto identificó a 1830 pacientes con FQ mayores de 12 años que habían recibido un primer trasplante de pulmón entre 2005 y 2017.

## Resultados:

Mediana de tiempo hasta el fracaso del injerto por genotipo CFTR:

Bajo riesgo = 9,83 años

Alto riesgo = 6,25 años

Aún no clasificado = 5,75 años

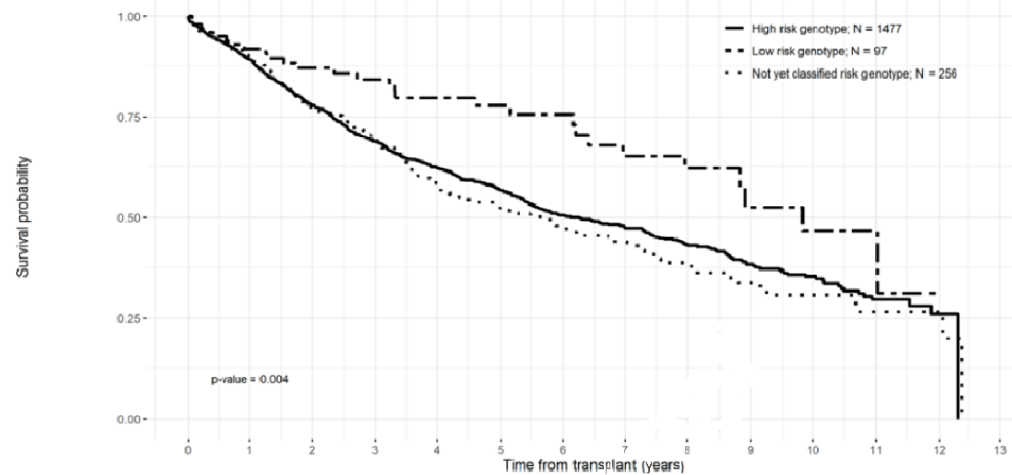
*(otros factores asociados con el fracaso del injerto incluyeron: edad, volumen del centro de trasplante, presencia del complejo Burkholderia cepacia y uso de seguro de Medicaid)*

## Conclusiones:

Los genotipos CFTR de bajo riesgo se asocian con mejores tasas de supervivencia del injerto después del trasplante

## FIGURA CENTRAL

Figure 2 Kaplan-Meier plot showing post-transplant time to graft failure by CFTR genotype. Low-risk CFTR genotype recipients have better graft survival after transplant compared to those with high-risk or not yet classified genotypes. CFTR, cystic fibrosis transmembrane conductance receptor.



| Factor de riesgo                           | Hazard ratios*         |                   | Valor de p* |
|--|------------------------|-------------------|-------------|
| <b>Riesgo por genotipos CFTR</b>           | Bajo vs alto           | 0.57 (0.39, 0.83) | 0.004       |
|  | No clasificado vs Alto | 1.08 (0.89, 1.31) |             |
| <b>Edad (increment por cada 5-años)</b>    | Edad <=35 años         | 0.79 (0.74, 0.83) | <0.001      |
|  | Edad >35 años          | 1.04 (0.96, 1.13) |             |
| <b>Volumen de trasplantes del centro</b>   | Low vs High            | 1.37 (1.16, 1.60) | <0.001      |
|  | Medium vs High         | 1.27 (1.05, 1.54) |             |
| <b>IMC (por cada 1 unidad que aumenta)</b> | BMI <=18.5             | 0.89 (0.83, 0.96) | 0.003       |
|  | BMI >18.5              | 1.00 (0.97, 1.03) |             |
| <b>Complejo Burkholderia cepacia</b>       |                        | 1.37 (1.14, 1.64) | 0.001       |
| <b>Seguro de Medicaid</b>                  |                        | 1.61 (1.36, 1.91) | <0.001      |

\*Unadjusted figures

## COMENTARIOS DEL REVISOR

Las definiciones de genotipos CFTR de alto y bajo riesgo se basaron en McKone et al (CFTR genotype as a predictor of prognosis in cystic fibrosis. Chest. 2006)

Ni este estudio ni una revisión similar de los datos del registro canadiense de 2015 encontraron una asociación entre la falla del injerto y F508del (la mutación CFTR más común, que se clasifica como de alto riesgo). Esto sugiere que se requiere un mayor análisis de lo que constituye los genotipos de alto y bajo riesgo.

## LIMITACIONES

- La confianza en los datos del registro significó que no fue posible evaluar la adherencia del paciente a los regímenes de tratamiento posteriores al trasplante.
- La cohorte del estudio se limitó a los EE.UU. y, por lo tanto, es posible que no sea representativa de otros países.
- El efecto de los moduladores CFTR no se tuvo en cuenta en el estudio.
- La definición de uso de Medicaid se basó en el estado del paciente en el momento del trasplante.

**El tratamiento enzimático ex vivo convierte los pulmones de donantes de sangre tipo A en pulmones de tipo de sangre universal** Wang et al. *Sci Transl Med*, February 2022

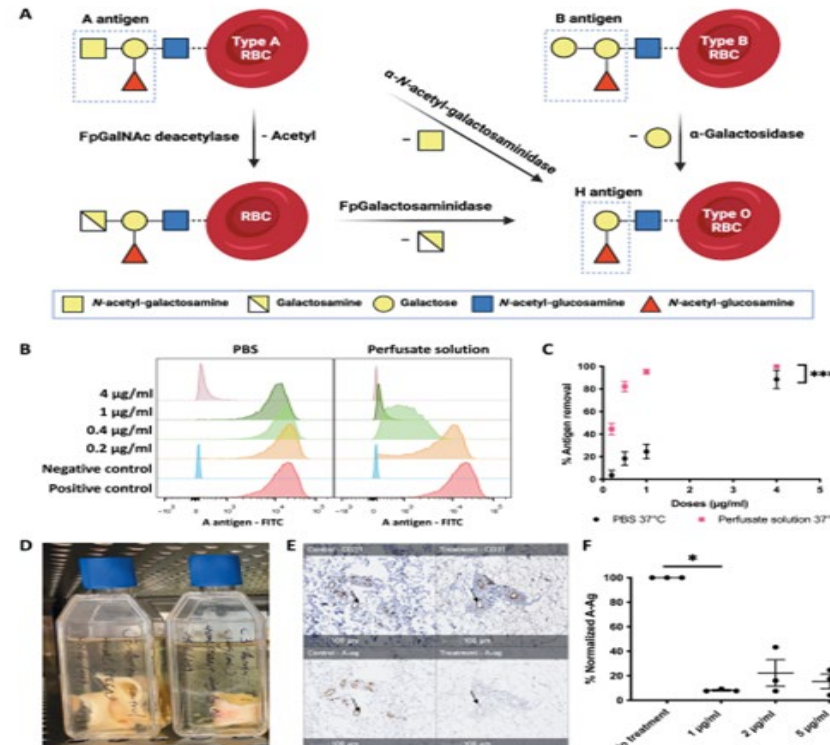
**CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO**

**Antecedentes:** el trasplante de pulmón requiere la compatibilidad de grupo sanguíneo ABO, lo que resulta en una menor probabilidad de trasplante para ciertos candidatos.

**Métodos:** Estudio preclínico que evalúa la capacidad de las enzimas para eliminar el antígeno A del pulmón de un donante humano con EVLP. Modelo adicional de perfusión de plasma ex-vivo para simular un trasplante de pulmón incompatible ABO con 3 pulmones de donantes v control.

**Resultados:** Eliminación del 100 % de A-Ag de los glóbulos rojos y del 90 % de la aorta mediante tratamiento con enzimas. A-Ag reducido en un 97% en pulmones humanos tratados con enzimas. Reducción de la expresión vascular de A-Ag al 1-2,4 % en el modelo simulado tratado con enzimas con

**FIGURA CENTRAL**



**COMENTARIOS DEL REVISOR**

- Estrategia potencialmente beneficiosa para superar la compatibilidad ABO en el trasplante de pulmón, lo que genera un mayor acceso potencial al trasplante para los candidatos del grupo sanguíneo O.
- En el trasplante de pulmón incompatible ABO simulado, el tratamiento con enzimas previno la lesión hiperaguda.

**LIMITATIONS**

- El estudio preclínico ex vivo, la fisiología in vitro y los resultados pueden diferir.
- Falta de datos clínicos posteriores al trasplante debido a la naturaleza preclínica del estudio.
- Tamaño de muestra pequeño.

# Eficacia sostenida de elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor en candidatos a trasplante de pulmón con fibrosis quística

Martin et al. Journal of Cystic Fibrosis, February 2022

## CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO

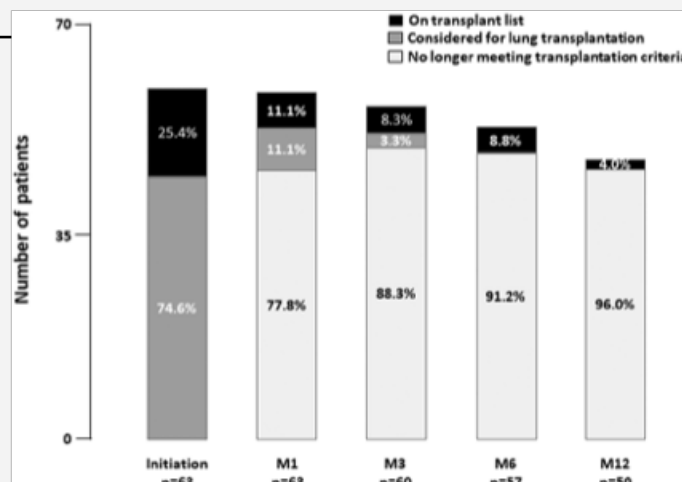
**Objetivo:** describir la evolución del estado del paciente con Fibrosis Quística (FQ) hacia el trasplante de pulmón, 12 meses después del inicio de elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor.

**Métodos:** 65 candidatos a trasplante de pulmón con FQ de 47 centros franceses, mayores de 12 años, que tenían al menos una mutación  $\Delta 508$ del, que habían iniciado elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor fueron seguidos prospectivamente desde el inicio hasta julio de 2021 (mediana de 363 días).

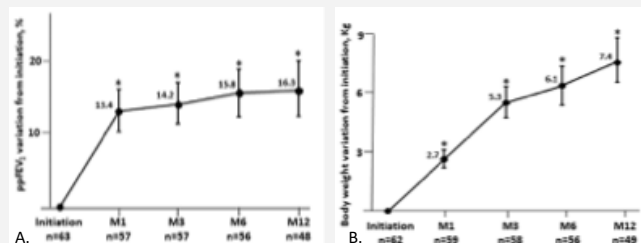
### Resultados:

- **61 pacientes ya no cumplían los criterios de trasplante**, 2 trasplantados después de 5 y 11 días desde el inicio, 2 listados para trasplante
- Sólo **efectos secundarios leves y transitorios**
- **Aumento medio del ppFEV1 del 13,4 %** al cabo de 1 mes, luego estable durante todo el seguimiento
- **Aumento medio del peso corporal de 7,4 kg**, IMC medio de 18,7 a 21,4 kg/m<sup>2</sup> después de un año
- **Aumento de antibióticos IV** requeridos en

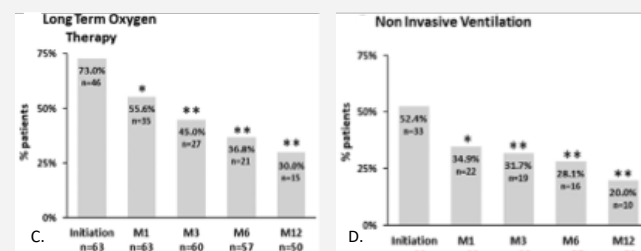
## FIGURA CENTRAL



Estado hacia el trasplante de pulmón al inicio de elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor, 1-3-6 y 12 meses



Evolución de ppFEV1 (A) y Peso corporal (B) al inicio, 1-3-6 y 12 meses



Proporción de pacientes tratados con oxigenoterapia a largo plazo (C) o ventilación no invasiva (D) al inicio, 1-3-6 y 12 meses

## COMENTARIOS DEL REVISOR

- ✓ Los pacientes experimentaron una rápida y sustancial mejoría clínica, sostenida durante 12 meses
- ✓ Primera evidencia de modificación prolongada de la enfermedad en pacientes con enfermedad pulmonar muy avanzada

## LIMITACIONES DEL ESTUDIO

- ✗ Sin grupo de control: algunos efectos pueden ser no totalmente relacionado con el inicio del tratamiento (por ejemplo, reducción de antibiótico intravenoso relacionado con medidas preventivas tomadas durante ¿Pandemia de Sars-Cov2?)
- ✗ Duración del seguimiento: datos sobre pacientes con la mutación Gly551Asp en ivacaftor sugiere que la disminución de la función pulmonar permanece sin cambios más de 5 años, a pesar de la mejora inicial

? **PREGUNTA PLANTEADA**  
 Los criterios actuales para la lista de trasplante de