

Ensayo de fase 3 de sotatercept para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar

Hoeper MM, et al. *N Engl J Med* 2023 | <https://doi.org/10.1056/nejmoa2213558>

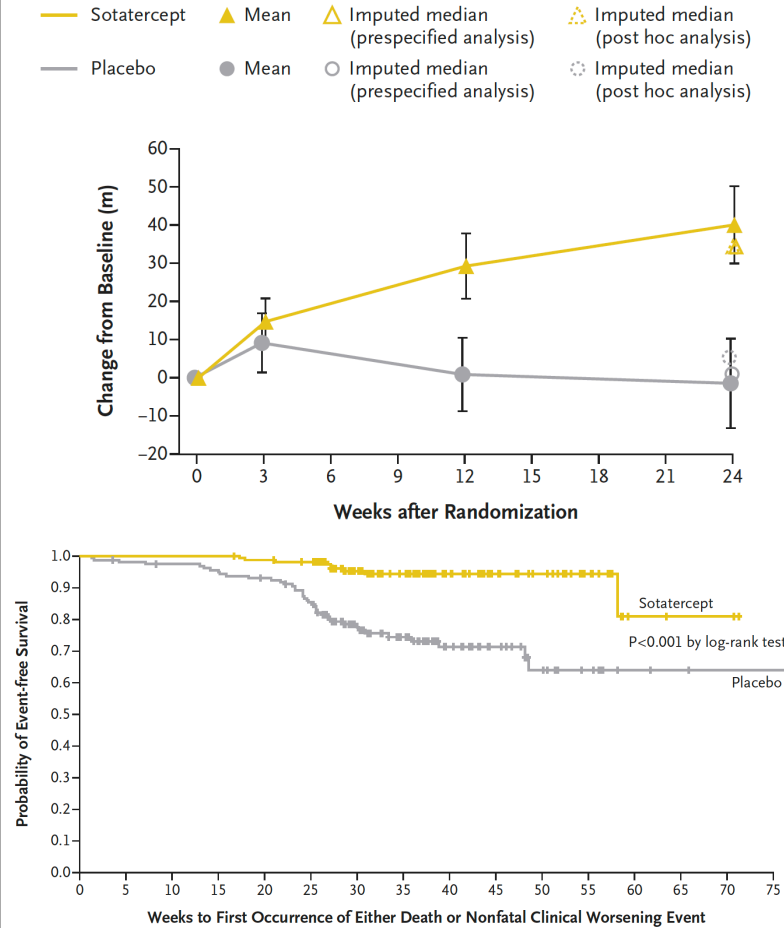
Características del estudio

Objetivo: Se cree que la señalización disfuncional de la vía del factor diferencial de crecimiento-activina (GDF) impulsa la patogenia de la hipertensión arterial pulmonar (HAP). La continua morbilidad y mortalidad altas en la PAH resalta la necesidad de opciones de tratamiento adicionales dirigidas a nuevas vías.

Métodos: Estudio controlado aleatorizado multicéntrico de fase 3 de sotatercept, una trampa de ligando de activina/GDF soluble. Se aleatorizaron 323 sujetos adultos con PAH, en tratamiento estable de PAH de base, 1:1 a fármaco o placebo. El criterio principal de valoración fue el cambio en la prueba de marcha de seis minutos (6MWT) a las 24 semanas.

Resultados: Los sujetos estaban bien equilibrados en cuanto a demografía, gravedad de la enfermedad de PAH y regímenes de tratamiento de PAH. Sotatercept aumentó significativamente la 6MWT en comparación con el placebo. También se observaron mejoras significativas en múltiples criterios de valoración secundarios (hemodinámica de PAH, niveles de péptido natriurético, tiempo hasta el empeoramiento clínico). Los efectos secundarios de sotatercept incluyeron aumento de la hemoglobina, desarrollo de telangiectasias y más eventos de sangrado.

Conclusiones: Sotatercept mejoró significativamente múltiples medidas de la gravedad de la enfermedad de HAP cuando se agregó a una terapia de base estable en pacientes con HAP. El riesgo de muerte o de eventos de empeoramiento clínico no mortal fue un 84 % menor con sotatercept que con placebo.



Leyenda: Cambio en 6MWT (superior) y veces de empeoramiento (inferior) for Sotatercept versus placebo

Comentarios del revisor

- Sotatercept actúa de manera diferente a los medicamentos actuales para la PAH (óxido nítrico/vasodilatación).
- Sotatercept resultó en mejoras hemodinámicas, funcionales y clínicas significativas en pacientes con HAP cuando se agregó a la terapia de base.
- Sotatercept puede representar un importante paso adelante en el manejo de la HAP
- Sotatercept puede ser eficaz para pacientes con HAP incidente.

Limitaciones

- Subtipos importantes de HAP (portopulmonar, HAP-VIH) excluidos, lo que limita la generalización.
- Pocos sujetos CTD-PAH (pueden ser más sensibles al sangrado) se inscribieron, lo que repercutió en la seguridad.
- Ningún cambio en la función cardíaca (mejoras impulsadas principalmente por las presiones arteriales pulmonares) fue decepcionante dado el mayor poder predictivo de la función cardíaca para los resultados de HAP.
- El período medio de tratamiento de 7,5 meses impidió la capacidad de establecer la durabilidad a largo plazo de la respuesta al tratamiento, incluida la seguridad y el perfil de eventos adversos.

Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor supervivencia proyectada y resultados de salud a largo plazo en personas con fibrosis quística con F508del homocigoto

Lopez, et al. *Journal of Cystic Fibrosis* 2023 | <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2023.02.004>

Características del estudio

Objetivo: Evidencia clara de que elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ETI) es beneficioso y seguro en personas con fibrosis quística (pwCF). Aún no se ha evaluado el impacto en los resultados de por vida y la supervivencia.

Métodos: Se desarrolló un modelo de microsimulación a nivel de persona para estimar los beneficios de ETI frente a otras combinaciones de moduladores en pwCF con F508del/F508del.

Resultados: La mediana de supervivencia proyectada en pwCF tratados con ETI fue de 71,6 años. El tratamiento con ETI redujo la gravedad de la enfermedad, el número de exacerbaciones pulmonares y los trasplantes de pulmón. El 0,1 % de la cohorte ETI recibió un trasplante de pulmón frente al 9,6 % de la mejor cohorte de apoyo (BSC).

Conclusión: La magnitud de las mejoras en los resultados clínicos y de los pacientes logradas con ETI han establecido a ETI como un nuevo punto de referencia para la terapia moduladora de CFTR. La intervención temprana en la FQ es clave para minimizar la pérdida funcional y maximizar la supervivencia.

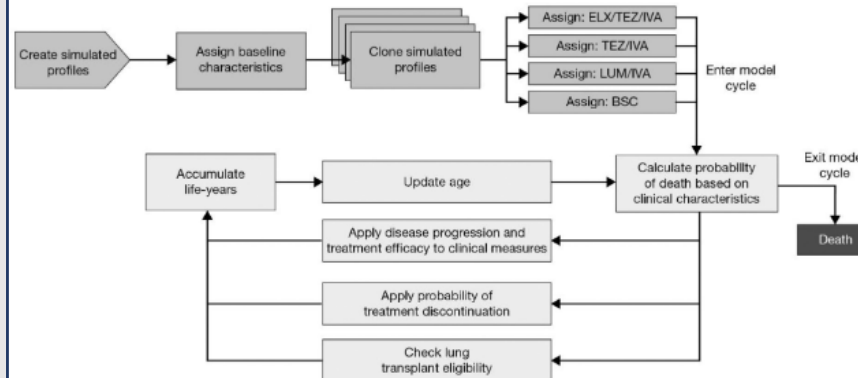
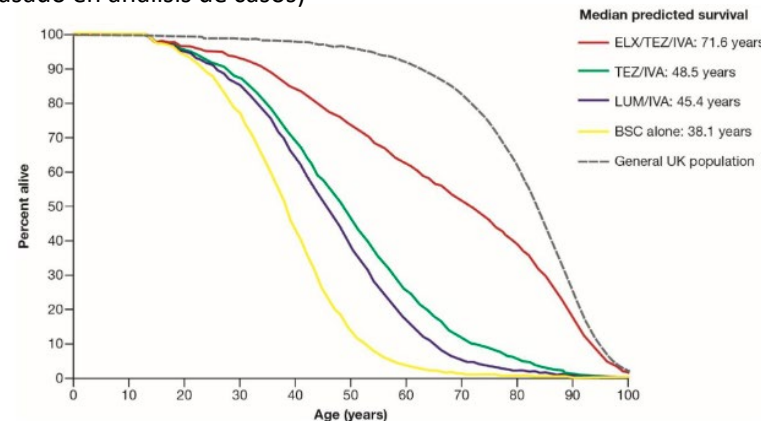


Figura 1. Modelo estructural de simulación

Abreviaciones: BSC = mayor cuidado de apoyo; ELX/TEZ/IVA = elexacaftor plus tezacaftor más ivacaftor; LUM/IVA = lumacaftor más ivacaftor; TEZ/IVA = tezacaftor más ivacaftor.

Figura 2. Supervivencia proyectada para pwCF con F508del homocigoto F508del quienes reciben ELX/TEZ/IVA, TEZ/IVA, LUM/IVA, o BSC solo (basado en análisis de casos)



Comentarios del revisor

- Además de aumentar la proporción de pwCF homocigotos para F508del que permanecieron vivos a los 10 años, hubo reducciones considerables en la utilización de recursos de atención médica durante este período.
- Hubo significativamente menos hospitalizaciones, antibióticos intravenosos (para tratar las exacerbaciones) y eliminación completa para el trasplante de pulmón.
- Aquellos que requieran un trasplante de pulmón en el futuro serán mayores con más comorbilidades y, por lo tanto, de mayor riesgo.
- A medida que aumenta la esperanza de vida, aumenta el riesgo de otras enfermedades, en particular las que prevalecen en las poblaciones de mayor edad (p. ej., cáncer, enfermedades cardiovasculares)

Limitaciones

- La ecuación de riesgos proporcionales de Cox se desarrolló en una población sin experiencia en moduladores de CFTR para estimar el impacto de las características clínicas en la supervivencia, y no el impacto del tratamiento.
- El modelo de simulación solo puede evaluar variables seleccionadas para su inclusión en la ecuación.
- El modelo asume que los efectos del tratamiento del modulador observados durante 2 o 3 años se aplicarían durante el horizonte de vida del modelo.

Clasificación de los pulmones de donantes basada en una firma de microaspiración que predice un resultado adverso del receptor

Ramendra, et al. *J Heart Lung Transplant* Jan 2023 | <https://doi.org/10.1016/j.healun.2022.12.024>

Características del estudio

Objetivo: Determinar la utilidad de los ácidos biliares totales (TBA), un marcador de aspiración, en el lavado bronquial de las vías respiratorias del pulmón del donante (LABW) para predecir el rendimiento del pulmón del donante y los resultados del receptor.

Métodos: Un estudio de cohorte retrospectivo de un solo centro que mide TBA en 605 donantes de pulmón consecutivos 2012-2018 con LABW. Se compararon TBA en pulmones inadecuados para trasplante, que necesitaban una evaluación de la perfusión pulmonar ex vivo (EVLP) y para trasplante.

Resultados: Los niveles de TBA del donante fueron más altos en los pulmones inadecuados para el trasplante, lo que se correlaciona con la evaluación clínica de la aspiración. La concentración de TBA se correlacionó con el calcio, la disminución del pH y el aumento de los mediadores proinflamatorios en el perfundido de EVLP. El alto nivel de TBA del donante se asoció con una mayor tasa de disfunción primaria del injerto y un tiempo hasta la extubación, y un tiempo más corto hasta la disfunción crónica del aloinjerto pulmonar.

Conclusión: el nivel de TBA del donante se asoció con la idoneidad del pulmón del donante, el rendimiento de EVLP y los resultados adversos del receptor de trasplante de pulmón.

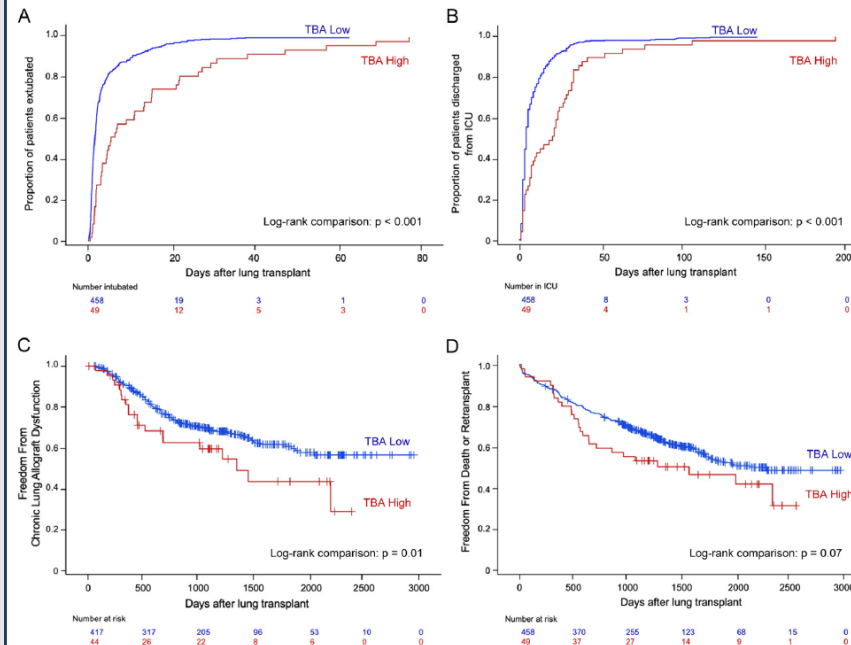


Figura 1. Curvas de Kaplan-Meier para los tiempos de extubación y alta de UCI y del riesgo acumulativo de CLAD o muerte/retrasplante en donantes con niveles altos vs bajos de TBA en LABW. TBA alto = TBA > 1245 nM; TBA bajo = TBA < 1245 nM. Valores de p fueron calculados usando comparaciones de log-rank.

Comentarios del revisor

- El gran tamaño de la población destacó el impacto de la calidad del pulmón del donante en los resultados de los pacientes.
- La identificación de pulmones de donantes con aspiración significativa puede permitir tratamientos dirigidos y mejorar los resultados del receptor.
- Las pruebas de TBA en el punto de atención ayudarían a los equipos de recuperación a mejorar su capacidad de toma de decisiones para mejorar los resultados de los receptores.
- EVLP, incluso si los TBA son altos, parece mejorar los resultados de los receptores de trasplantes de pulmón, aunque se necesita más trabajo para comprender la fisiopatología.

Limitaciones

- Los niveles de TBA en este estudio tenían una alta especificidad pero una sensibilidad muy baja para predecir pulmones de donantes inaceptables.
- Se necesitan estudios multicéntricos.
- Las características iniciales no incluyeron el origen étnico ni la causa de la fibrosis pulmonar en los pulmones nativos.
- No hubo comparación de perfiles entre pacientes con buenos resultados y malos (capacidad funcional, complicaciones postoperatorias).

Subfenotipos de fragilidad en candidatos a trasplante de pulmón

JP Singer, et al. *Am J Transplant* Apr 2023 | <https://doi.org/10.1016/j.ajt.2023.01.020>

Características del estudio

Objetivo: Se ha demostrado que la fragilidad previa al trasplante de pulmón (LT) afecta los resultados posteriores al trasplante; sin embargo, los hallazgos han sido inconsistentes. Mediante el análisis de clases latentes, se pueden identificar subfenotipos de fragilidad.

Métodos: Este subestudio de un estudio de cohortes prospectivo multicéntrico identificó a 422 candidatos adultos a LT con prefragilidad y fragilidad según lo medido por una puntuación de batería física de rendimiento corto <12. Se recogieron biomarcadores y variables clínicas conocidas por estar asociadas con la fragilidad.

Resultados: En comparación con el subfenotipo 1 de fragilidad (SP1), SP2 se asoció con una mayor inflamación sistémica, metabolismo desregulado, sarcopenia, desnutrición, baja adiposidad, anemia y una distancia de caminata de 6 minutos más corta. El cociente de riesgos instantáneos para la exclusión o muerte de la lista de espera de candidatos SP2 fue de 4,0; (IC 95%: 1,8-9,1). Después de LT, los pacientes con SP2 tuvieron estadias hospitalarias medianas significativamente más largas y más regresos no planificados al quirófano.

Conclusión: Se pueden identificar distintos subfenotipos de fragilidad y pueden explicar las diferencias en los resultados previos y posteriores al TH.

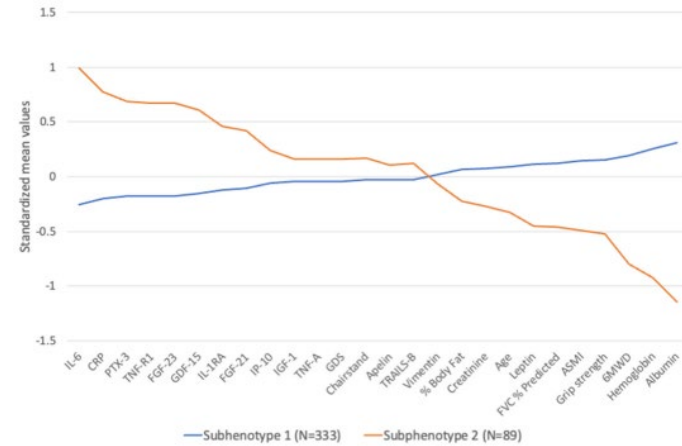


Figure 1: Diferencias en los valores medios estandarizados de las variables por subfenotipos de fragilidad

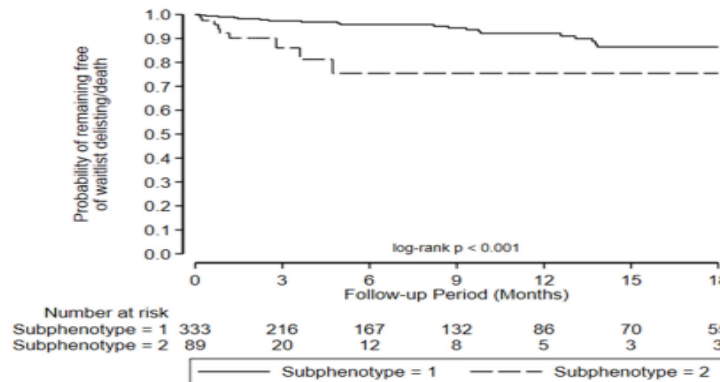


Figure 2: Tiempo hasta la exclusión de la lista de espera/muerte por subfenotipo de fragilidad.

Comentarios del revisor

- Las herramientas de evaluación fenotípica y los modelos de déficits acumulativos utilizados actualmente conceptualizan la fragilidad previa al LT como un continuo.
- El uso de una batería de variables clínicas y biomarcadores representativos de las vías fisiopatológicas asociadas con la fragilidad puede permitir distinguir entre subfenotipos de fragilidad hiperinflamatoria o “benigna”.
- La fragilidad del subfenotipo puede permitir una mejor discriminación del riesgo previo y posterior al trasplante en los candidatos a LT y ofrecer una construcción significativa para diseñar estudios terapéuticos y de intervención.

Limitaciones

- La falta de datos y la falta relativa de pacientes gravemente frágiles o gravemente enfermos pueden haber oscurecido la identificación de subfenotipos adicionales.
- Los investigadores no captaron los efectos de los cambios en la inmunosupresión previa a la LT y los efectos de las infecciones subclínicas.
- Pocos pacientes se sometieron a evaluaciones en serie, por lo que no se pudieron sacar conclusiones sobre si los subfenotipos de fragilidad son estados fijos o dinámicos.