

Tocilizumab para el tratamiento del rechazo mediado por anticuerpos en el trasplante de pulmón

January SE et al. *J Heart Lung Transplant.* 2023;S1053-2498(23)0186601.

CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO

Descripción general: Tocilizumab (TCZ) es un inhibidor de la interleucina-6 (IL-6) que se usa para el rechazo crónico mediado por anticuerpos (AMR) en el trasplante de riñón; no se ha informado el uso en receptores de trasplante de pulmón (LTR)

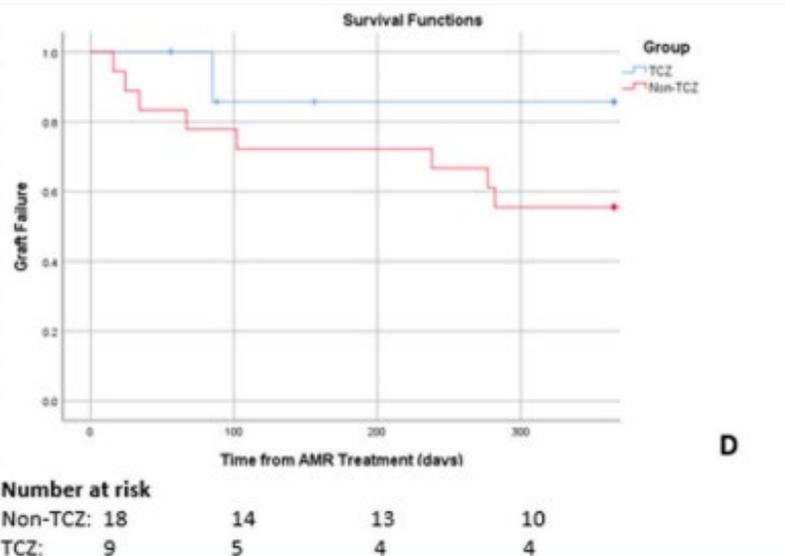
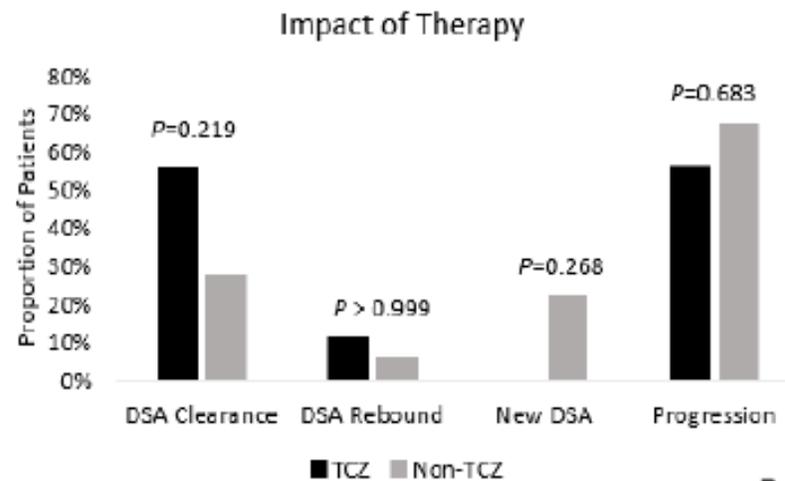
Métodos: Estudio retrospectivo de centro único de LTR bilaterales en adultos después del 1/1/2011 con HLA DSA + AMR; estratificado por régimen de tratamiento:

- TCZ 8 mg/kg mensual (máx. 800 mg/dosis) frente a régimen no basado en TCZ
- TCZ: TCZ + IVIG (3); TCZ + rATG + CFZ (4); TCZ + CFZ + IVIG (1); TCZ + PAE + IVIG (1)
- Sin TCZ: regímenes basados en RTX (17) +/- CFZ/BTZ (6) +/- rATG (8) +/- IVIG (17) +/- PLEX (1)

Resultados: Reportado como TCZ (n=9) vs no TCZ (n=18)

- FEV1: 1,24 L frente a 1,45 L P=0,686
- CVF: 1,9 L frente a 2,08 L p=0,818
- Falla del injerto: 11,1% vs 50%, p=0,049
- Infecciones posteriores al tratamiento: 56 % frente a 61 %
- ↑ enzimas hepáticas: 2 en cada grupo (autoresuelto)

Conclusión: en comparación con un régimen de tratamiento de AMR que no contiene TCZ, TCZ demostró una tendencia favorable en términos de eliminación de DSA, incidencia de DSA recurrente/nueva y falla del injerto con un perfil de seguridad similar



COMENTARIOS DEL REVISOR

- Este estudio demuestra el papel potencial de TCZ en el tratamiento de AMR en el que la mayoría de los LTR tenían DSA de clase II.
- TCZ se comparó con un régimen de tratamiento AMR basado principalmente en rituximab.
- TCZ utilizado tanto solo con IVIG como en combinación con agentes que agotan las células B y T (inhibición del proteasoma y/o timoglobulina).
- La falta de plasmaféresis en el grupo de tocilizumab difiere de los regímenes de tratamiento típicos de AMR.
- Se deben considerar las posibles consideraciones de costo y las barreras para obtener este agente en el ámbito ambulatorio (~44 % permaneció en TCZ mensualmente al final del seguimiento).
- Se necesita investigación futura para determinar la utilidad de TCZ en los resultados del tratamiento AMR.

LIMITACIONES

- Tamaño pequeño de la muestra.
- Duración corta del seguimiento.
- Existía una variabilidad significativa en los regímenes de tratamiento entre dos grupos, lo que dificultaba determinar el impacto de TCZ solo en el tratamiento de AMR.

Primer uso de desensibilización con imlifidasa en un candidato a trasplante de pulmón altamente sensibilizado: reporte de un caso
 A. Roux et al. *Am J Transplant* Jan 2023 doi:10.1016/j.ajt.2022.11.025

CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO

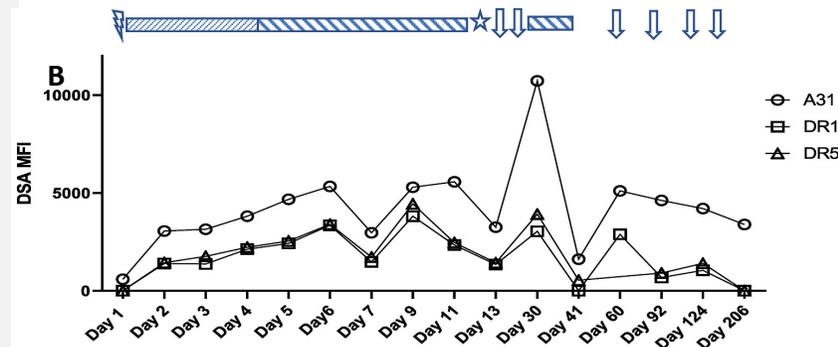
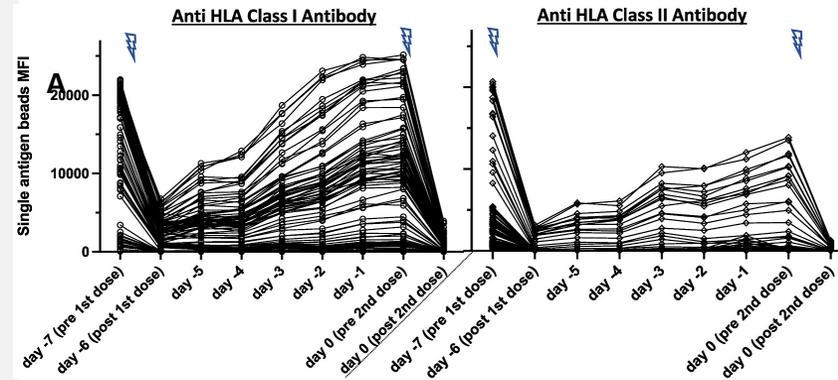
Objetivo: El acceso a órganos de donantes se reduce para pacientes con anticuerpos específicos de donante (DSA) preformados debido al mayor riesgo de rechazo hiperagudo, rechazo medicado con anticuerpos (AMR) y disfunción crónica del injerto pulmonar (CLAD). A pesar de las opciones actuales de desensibilización, existe una necesidad persistente de nuevas terapias. Este informe de caso presenta el primer uso de imlifidasa para la depleción de DSA antes del trasplante de pulmón bilateral (BOLT).

Descripción del caso: Hombre de 48 años inscrito para BOLT secundario a fibrosis pulmonar y neumonitis por hipersensibilidad crónica. Los anticuerpos reactivos del panel virtual (vPRA) fueron del 92 % y el 85 % utilizando un límite de intensidad de fluorescencia media (MFI) de 5000 y 10 000, respectivamente.

Desensibilización perioperatoria: Se administró imlifidasa 0,25 mg/kg previo a la oferta de un donante que no pudo ser trasplantada (día -7). Se administró una segunda dosis de imlifidasa antes de la oferta del segundo injerto (día 0). Se administraron terapias de desensibilización adicionales según la Figura B.

Curso posoperatorio: Después de la primera dosis de imlifidasa, el vPRA se redujo al 40,9 % y al 0 % utilizando un punto de corte de MFI de 5000 y 10 000, respectivamente. El vPRA volvió a la línea de base el día 7 después de la dosis. Las biopsias a los 3 días, 2 semanas y 1 mes fueron negativas para rechazo celular agudo (ACR) o AMR.

Conclusión: Imlifidasa fue segura y permitió un BOLT exitoso en un paciente altamente sensibilizado. La imlifidasa puede ser una opción para los pacientes que previamente fracasaron con las estrategias de desensibilización.



Leyenda de la figura: A) Cambio en el MFI de antígeno único HLA Clase I y II prequirúrgico y B) Cambio en el MFI de DSA posquirúrgico

- C1 inhibitor
- Plasmapheresis
- Rituximab
- IVIG
- Imlifidase
- Alemtuzumab

COMENTARIOS DEL REVISOR

- Se demostró previamente que imlifidasa convierte el 90 % de las pruebas cruzadas positivas en negativas en los receptores de trasplantes de riñón con una mediana de cPRA del 99,83 % (Jordan SC, et al. *Transplantation*. 2021). Este es el primer informe de caso que describe un uso exitoso de imlifidasa pre-trasplante pulmonar.
- Imlifidasa depletó rápidamente todos los anticuerpos IgG, incluidos los DSA, pero se produjo un rebote de anticuerpos 7 días después de la administración
- Imlifidasa escinde todas las subclases de IgG, incluidos los anticuerpos monoclonales. Tenga en cuenta las siguientes recomendaciones para espaciar la imlifidasa y los medicamentos de trasplante.

Intervalo de tiempo posterior a la administración de imlifidasa	Intervalo de tiempo innecesario	12 Horas	4 Días	1 Semanas
	<ul style="list-style-type: none"> Globulina antitimocítica equina Eculizumab 	<ul style="list-style-type: none"> IVIg 	<ul style="list-style-type: none"> Alemtuzumab Basiliximab Rituximab Globulina antitimocito de conejo. 	<ul style="list-style-type: none"> Belatacept

LIMITACIONES

- Limitaciones inherentes a un reporte de caso
- Se utilizó imlifidasa en combinación con un inhibidor de C1, plasmaféresis, rituximab, IVIG y alemtuzumab. No hay datos sobre el uso de la monoterapia con imlifidasa o cuando se administra en una secuencia diferente.

Resultados de tres años después del trasplante de corazón del soporte circulatorio mecánico duradero desensibilizado

Youn, J et. al. (2023). *Journal of Heart and Lung Transplantation*. | <https://doi.org/10.1016/j.healun.2023.05.001>

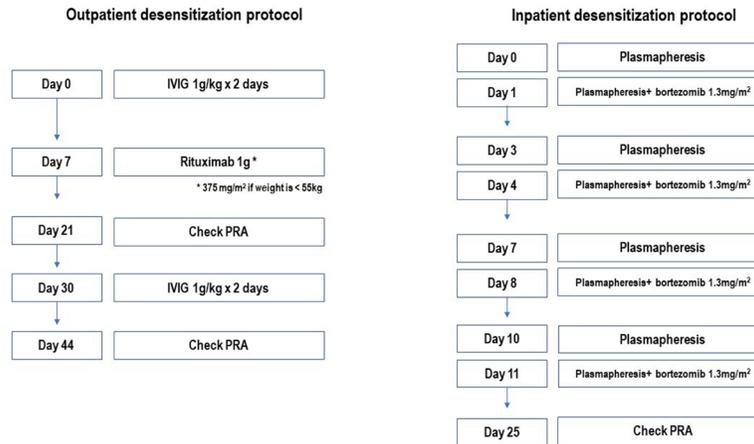
CARCATERÍSTICAS DEL ESTUDIO

Objetivo: Investigar los resultados postrasplante de pacientes con MCS desensibilizados en comparación con pacientes sin MCS desensibilizados y todos los pacientes desensibilizados (DST)

Métodos: Análisis observacional prospectivo de un solo centro de 689 receptores de HTX reclutados consecutivamente entre 2010 y 2016. Los pacientes se clasificaron en tres grupos, grupo A (21 pacientes con MCS desensibilizados), grupo B desensibilizados (28 pacientes sin MCS), grupo C (640 grupo no desensibilizado). El protocolo de desensibilización ambulatoria consistió en IVIG 1 g/kg x 2 días y Rituximab 1 gramo (375 mg/m² si < 55 kg). El protocolo de desensibilización del paciente hospitalizado consistió en plasmaféresis y bortezomib 1,3 mg/m². Los resultados posteriores al trasplante evaluados incluyeron PGD, supervivencia del paciente a 3 años, NF-MACE, ausencia de CAV, cualquier rechazo tratado, ACR, AMR y complicaciones infecciosas.

Resultados: Los participantes del estudio en el grupo A exhibieron una PRA pre-DST significativamente mayor y una mayor reducción de PRA después de la DST que el grupo B.

Conclusión: La DST en pacientes con MCS redujo significativamente el PRA, lo que resultó en la expansión del grupo de donantes. Los pacientes con DST-MCS exhibieron resultados clínicos similares a los pacientes de control no desensibilizados en el mismo período de estudio



Protocolo de desensibilización para pacientes ambulatorios y hospitalizados

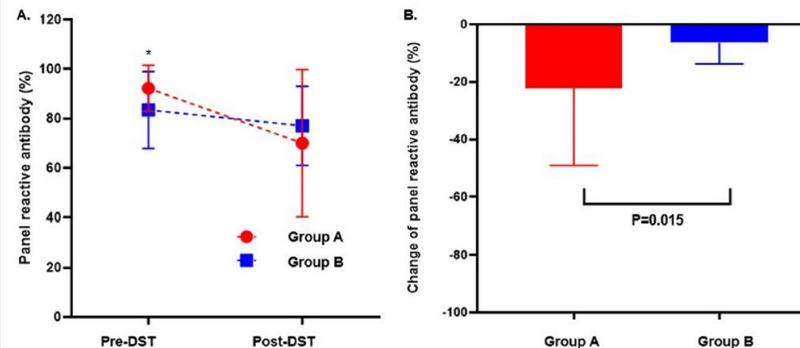


Figura 2A: Cambio en PRA Pre-DST y Post-DST en el Grupo A y B
Figura 2B: Reducción de PRA posterior al DST en el Grupo A y B

COMENTARIOS DEL REVISOR

- Este estudio se suma a un área en la que hay escasez de datos que brinden información sobre la DST en pacientes que requieren MCS.
- Me hubiera gustado ver una evaluación de los resultados en receptores de trasplantes que no se sometieron a TC al comparar la seguridad y la eficacia de la DST.
- Puede haber una mayor incidencia de mortalidad en pacientes con MCS insensibilizados que esperan un trasplante.
- Información sobre la duración de MCS y si la sensibilización es previa o posterior a la implantación de MCS.
- Los resultados de 1 año habrían sido de interés ya que los efectos de muchas de las DST y las estrategias de inducción no se extienden más allá de 1 año.

LIMITACIONES

- Realizado en un solo centro.
- Pequeño tamaño de la muestra, reduce la generalización
- Los protocolos de DST no estaban estandarizados ya que algunos pacientes se sometieron a DST repetida.
- El estudio solo incluyó pacientes con MCS que se sometieron a Tx. No se analizó los resultados de los pacientes de DST MCS que no se sometieron a Tx
- No hay información sobre la presencia de DSA, anticuerpos no HLA, C1q o CXM.

Un ensayo controlado aleatorizado de presatovir para el virus respiratorio sincitial después post-trasplante pulmonar

Gottlieb, J et. al. JHLT July 2023 | <https://doi.org/10.1016/j.healun.2023.01.013>

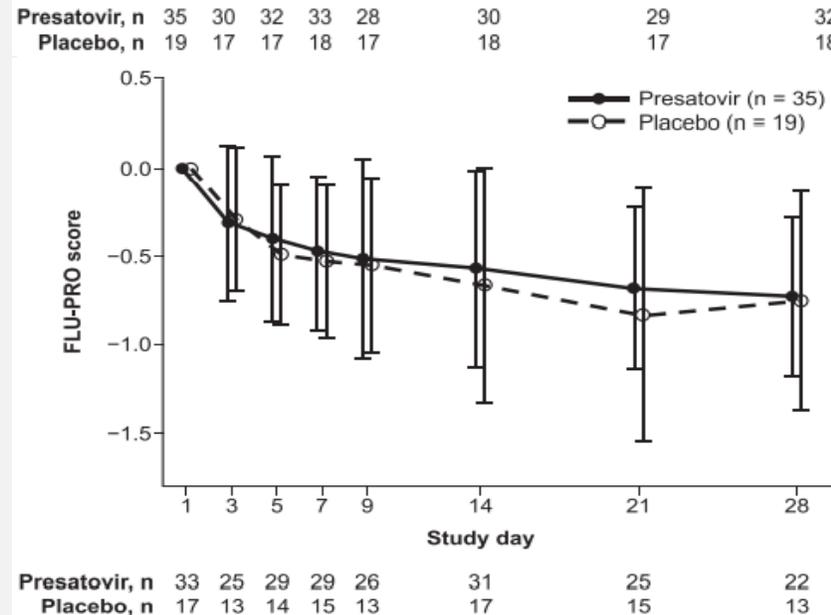
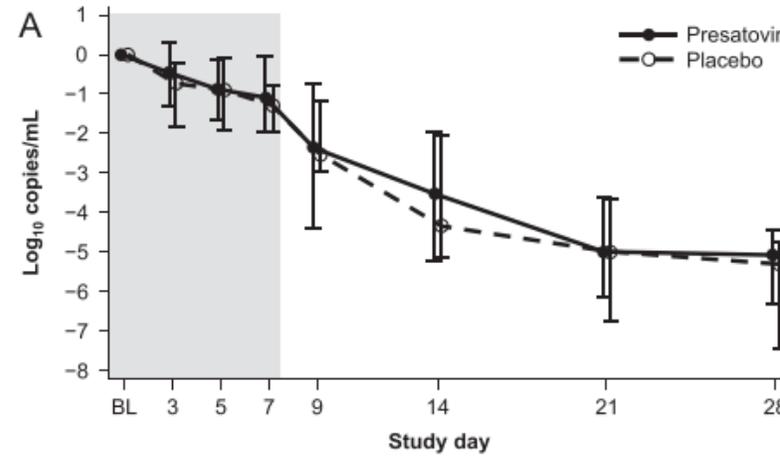
CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO

Antecedentes: Las modalidades de tratamiento para el virus respiratorio sincitial (VSR) se limitan a ribavirina, inmunoglobulina intravenosa y atención de apoyo.

Objetivo: Evaluar la eficacia y seguridad de presatovir, un inhibidor de fusión, para el tratamiento de RSV.

Métodos: Ensayo de fase 2b, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. Los pacientes recibieron Presatovir 200 mg PO el día 1 seguido de 100 mg PO diarios los días 2-14 O placebo. Se incluyeron pacientes con trasplante de pulmón o cardio-pulmonar. Se excluyeron los pacientes con un rápido deterioro de la función del injerto por cualquier motivo o coinfección respiratoria dentro de los 14 días previos a la selección.

Resultados: Se cribaron 111 pacientes; 61 fueron aleatorizados. No hubo diferencia en la carga viral del VSR ponderada en el tiempo desde el inicio hasta el día 7 entre los dos grupos (diferencia = 0,10 log₁₀ copias/mL, IC: -0,69-0,46; p = 0,72). No hubo diferencia en el cambio promedio ponderado en el tiempo en las medidas de resultado informadas por el paciente (FLU-PRO) (diferencia = 0,01, IC: -0,12-0,15; p = 0,86).



COMENTARIOS DEL REVISOR

Este estudio evaluó la eficacia y seguridad de presatovir en pacientes trasplantados de pulmón con RSV y no encontró beneficio en su uso. Un estudio previo en adultos sanos había demostrado que la administración de presatovir es beneficiosa, por lo que su uso en pacientes trasplantados puede verse dificultado por la inmunosupresión. Si bien el fármaco no demostró beneficios significativos, los autores del estudio destacaron su importancia para brindar información valiosa y sentar las bases para investigaciones futuras en la evaluación de estas terapias para esta población en riesgo.

LIMITACIONES

- La mediana de tiempo hasta la administración de presatovir fue de 6 días después del inicio de los síntomas y el virus mostró una carga viral máxima aproximadamente 5 días después de la exposición en adultos sanos. En consecuencia, sigue siendo incierto si la administración del fármaco antes de los 6 días podría haber conferido un mayor beneficio.
- Se desconoce el grado de inmunosupresión en estos pacientes, lo que puede haber influido significativamente en su respuesta al tratamiento.

CONCLUSIÓN

No hubo ningún beneficio en el uso de presatovir para el tratamiento del RSV en pacientes con trasplante de pulmón.