TERAPIA GÉNICA DE CÉLULAS MADRE Y PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS PARA EL SÍNDROME DE HURLER

Bernhard Gentner, Francesca Tucci, Stefania Galimberti, Francesca Fumagalli, Maurizio De Pellegrin, Paolo Silvani, Chiara Camesasca, Silvia Pontesilli, Silvia Darin, Francesca Ciotti, Marina Sarzana, Giulia Consiglieri, et al.

N Engl J Med 2021; 385: 1929-1940

RESUMEN

FONDO: El trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas es el tratamiento estándar para el síndrome de Hurler (mucopolisacaridosis tipo I, variante de Hurler [MPSIH]). Sin embargo, este tratamiento es solo parcialmente curativo y está asociado con complicaciones.

MÉTODOS: Estamos llevando a cabo un estudio en curso que involucra a ocho niños con MPSIH. En el momento de la inscripción, los niños carecían de un donante alogénico adecuado y tenían una puntuación de Cociente de Desarrollo o Cociente de Inteligencia superior a 70 (es decir, ninguno tenía deterioro cognitivo moderado o grave). Los niños recibieron células madre y progenitoras hematopoyéticas autólogas (HSPC) transducidas ex vivo con un vector lentiviral que codifica la α- L -iduronidasa (IDUA) después del acondicionamiento mieloablativo. La seguridad y la corrección de la actividad de IDUA en sangre hasta niveles suprafisiológicos fueron los puntos finales primarios. El aclaramiento del material de almacenamiento lisosómico, así como el desarrollo esquelético y neurofisiológico, se evaluaron como criterios de valoración secundarios y exploratorios. La duración prevista del estudio es de 5 años.

RESULTADOS: Ahora informamos resultados provisionales. La edad media (± DE) de los niños en el momento de la terapia génica con HSPC era de 1,9 ± 0,5 años. Con una mediana de seguimiento de 2,10 años, el procedimiento tuvo un perfil de seguridad similar al conocido para el trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas. Todos los pacientes mostraron un injerto rápido y sostenido de células corregidas por genes y tenían actividad IDUA en sangre suprafisiológica en un mes, que se mantuvo hasta el último seguimiento. La excreción urinaria de glucosaminoglicanos (GAG) disminuyó abruptamente, alcanzando niveles normales a los 12 meses en cuatro de cinco pacientes que pudieron ser evaluados. Niveles previamente indetectables de actividad IDUA en el líquido cefalorraquídeo se volvieron detectables después de la terapia génica y se asociaron con el aclaramiento local de GAG. Los pacientes mostraron un rendimiento cognitivo estable, habilidades motoras estables correspondientes al desarrollo motor continuo, hallazgos mejorados o estables en las imágenes de resonancia magnética del cerebro y la columna vertebral, rigidez articular reducida y crecimiento normal de acuerdo con las tablas de crecimiento de la Organización Mundial de la Salud.

CONCLUSIONES: La administración de terapia génica HSPC en pacientes con MPSIH resultó en una amplia corrección metabólica en los tejidos periféricos y el sistema nervioso central.

ETIOLOGÍA VÍRICA Y DESENLACE DE INFECCIONES DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS BAJAS ENTRE NIÑOS CRÍTICAMENTE ENFERMOS INGRESADOS EN LA UCIP

M. Duyu, Z. Karakaya
Med. Intensiva 2021;Vol. 45. Núm. 8.:447-458

RESUMEN

OBJETIVO: Determinar la etiología vírica de las infecciones graves de las vías respiratorias bajas (IGVRB), su importancia clínica y su pronóstico en niños críticamente enfermos.

DISEÑO: Estudio descriptivo prospectivo.

ÁMBITO: Unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) del Hospital Universitario y de Investigación Goztepe, Universidad Medeniyet de Estambul, Turquía.

PACIENTES Y PARTICIPANTES: Se evaluó a un total de 115 pacientes ingresados en la UCIP para su posible inclusión en el estudio. Se excluyó a los niños con comorbilidades subyacentes y a aquellos que no requerían ventilación mecánica.

VARIABLES DE INTERÉS PRINCIPALES: Se registraron los datos demográficos, clínicos, de laboratorio y radiológicos de los pacientes.

RESULTADOS: Un total de 63 pacientes fueron elegidos para participar en el estudio. El diagnóstico más habitual era bronquiolitis (57,1%). El virus sincitial respiratorio era el más común de los virus (36,5%). La complicación más habitual era el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) (28,6%). Se identificaron múltiples infecciones víricas en el 20,6% de los pacientes, siendo la infección por el rinovirus la más común en este subgrupo. Los pacientes con infección por bocavirus presentaban una mayor probabilidad de necesitar ventilación mecánica invasiva (VMI) en el momento de la presentación. Los niños que murieron tenían una mayor probabilidad de presentar: edad <12 meses, SDRA, hepatitis, neumomediastino, infección multiviral y requerir MVI, con una mayor duración de la VM. Además, se observó que presentaban unos valores más altos de la escala PRISM III (Pediatric Risk of Mortality III) y tasa de mortalidad prevista, además de necesidad apoyo inotrópico en el momento del ingreso.

CONCLUSIONES: Nuestro estudio demostró que los niños críticamente enfermos con LRTI sin factores de riesgo conocidos tienen una alta mortalidad cuando tienen menos de 12 meses, en presencia de múltiples agentes y cuando se identifican ciertas complicaciones (SDRA, hepatitis) y hallazgos de rayos X.

LA LONGITUD DE LOS TELÓMEROS DE LOS LEUCOCITOS EN SANGRE PERIFÉRICA SE ASOCIA CON LA PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL EN LA ESCLEROSIS SISTÉMICA

Shuo Liu, Melodía P Chung, Brett Ley, Sarah francés, Brett M Elicker, David F Fiorentino, Lorinda S Chung, Francesco Boin, Paul J. Wolters
Tórax 2021; 76 1250-1252

RESUMEN

ANTECEDENTES: La longitud de los telómeros leucocitarios en sangre periférica (PBL-TL) se asocia con resultados en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática. Se desconoce si el PBL-TL está asociado con la progresión de la enfermedad pulmonar intersticial asociada a la esclerosis sistémica (SSc-ILD).

MÉTODOS: Se realizó un estudio de cohorte observacional retrospectivo utilizando datos recolectados prospectivamente de 213 pacientes con SSc seguidos en el Centro de Esclerodermia de la Universidad de California San Francisco (UCSF). El PBL-TL se midió mediante PCR cuantitativa de ADN aislado de sangre periférica. Las asociaciones entre PBL-

TL y las tendencias de las pruebas de función pulmonar en pacientes con SSc-ILD se evaluaron mediante análisis longitudinal utilizando modelos lineales mixtos generalizados. Los hallazgos se validaron en una cohorte de 61 pacientes con SSc-ILD inscritos en la base de datos del Centro de Esclerodermia de la Universidad de Stanford.

RESULTADOS: Se encontró que los pacientes con SSc de UCSF con EPI tenían PBL-TL más cortos en comparación con aquellos sin EPI (6554 ± 671 pares de bases (pb) frente a 6782 ± 698 pb, p = 0,01). Un PBL-TL más corto se asoció con la presencia de EPI (OR ajustado 2,1 por disminución de TL de 1000 pb, IC del 95% [1,25 a 3,70], p = 0,006). PBL-TL fue más corto en pacientes con SSc-ILD que carecen de autoanticuerpos específicos de SSc en comparación con sujetos seropositivos (6237 ± 647 pb frente a 6651 ± 653 pb, p = 0,004). PBL-TL más corto se asoció con un mayor riesgo de deterioro de la función pulmonar con un promedio de 67 ml de pérdida mayor por año por cada disminución de 1000 pb en PBL-TL en las cohortes combinadas SSc-ILD (análisis longitudinal, modelo ajustado: IC del 95% –104 ml a –33 ml, p <0,001).

CONCLUSIONES: Estos hallazgos sugieren que la disfunción de los telómeros puede estar asociada con la progresión de SSc-ILD y que la medición de PBL-TL puede ser útil para estratificar el riesgo de progresión de SSc-ILD.

CARACTERÍSTICAS DE LA VENTILACIÓN NO INVASIVA PROLONGADA EN LOS SERVICIOS DE URGENCIAS HOSPITALARIOS Y SU IMPACTO EN LA EFICACIA. ANÁLISIS DEL REGISTRO VNICAT

M. Arranza, J. Jacob, M. Sancho-Ramoneda, À. Lopez, M.C. Navarro-Sáeze, J.R. Cousiño-Chao, X. López-Altimiras, F. López i Vengut, O. García-Trallero, A. German, J. Farré-Cerdà, J. Zorrilla
Med. Intensiva 2021;Vol. 45. Núm. 8.:477-484

RESUMEN

OBJETIVO: Analizar las características y variables asociadas con la ventilación no invasiva realizada completamente en los servicios de urgencias hospitalarios (VNI-SUH) de manera prolongada y su influencia en la eficacia de la técnica.

DISEÑO: Estudio multicéntrico observacional prospectivo de cohorte multipropósito.

ÁMBITO: Registro VNICat.

PARTICIPANTES: Pacientes en los que se realiza VNI-SUH en 11 hospitales catalanes en los meses de febrero o marzo de 2015.

INTERVENCIÓN: Ninguna.

VARIABLES: La variable de estudio fue la VNI-SUH, que en función del tiempo se definió como prolongada o no prolongada. La variable de eficacia fue el éxito de la técnica por mejoría.

RESULTADOS: Se incluyeron 125 pacientes con una mediana de tiempo de VNI-SUH de 12h, que fue el punto de corte para los 2 grupos comparados. En 60 (48%) la VNI-SUH fue no prolongada (<12h) y en 65 (52%) prolongada (≥12h). La VNI-SUH no prolongada se asoció con la indicación de insuficiencia cardiaca aguda y la prolongada con la presencia de diabetes. Entre la VNI-SUH no prolongada y la prolongada no hubo diferencias en la eficacia, éxito por mejoría del 68,3% y del 76,9%, respectivamente, con un *odds ratio* ajustado de 1,49 (intervalo de confianza del 95% de 0,61-3,60).

CONCLUSIONES: La VNI-SUH prolongada es una situación frecuente, pero las variables estudiadas que se asocian a ella son escasas. Su presencia no influyo en el éxito de la VNI.

PLASMA DE CONVALECENCIA TEMPRANA PARA PACIENTES AMBULATORIOS DE ALTO RIESGO CON COVID-19

Frederick K. Korley, MD, Valerie Durkalski-Mauldin, Sharon D. Yeatts, Kevin Schulman, Robertson D. Davenport, Larry J. Dumont, Nahed El Kassar, Lydia D. Foster, Jennifer M. Hah, Siddartha Jaiswal, Alesia Kaplan, Ezekiel Lowell

N Engl J Med 2021; 385: 1951-1960

RESUMEN

FONDO: La administración temprana de plasma de convalecencia obtenido de donantes de sangre que se han recuperado de la enfermedad por coronavirus 2019 (Covid-19) puede prevenir la progresión de la enfermedad en pacientes con enfermedad aguda y de alto riesgo con Covid-19.

MÉTODOS: En este ensayo aleatorizado, multicéntrico y simple ciego, asignamos a los pacientes que estaban siendo tratados en un departamento de emergencias por síntomas de Covid-19 para recibir una unidad de plasma de convalecencia con un título alto de anticuerpos contra el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS -CoV-2) o placebo. Todos los pacientes tenían 50 años o más o tenían uno o más factores de riesgo de progresión de la enfermedad. Además, todos los pacientes acudieron al servicio de urgencias dentro de los 7 días posteriores al inicio de los síntomas y se encontraban en condición estable para el manejo ambulatorio. El resultado primario fue la progresión de la enfermedad dentro de los 15 días posteriores a la aleatorización, que fue una combinación de ingreso hospitalario por cualquier motivo, búsqueda de atención de emergencia o urgencia o muerte sin hospitalización.

RESULTADOS: Se inscribieron un total de 511 pacientes en el ensayo (257 en el grupo de plasma convaleciente y 254 en el grupo de placebo). La mediana de edad de los pacientes fue de 54 años; la duración media de los síntomas fue de 4 días. En las muestras de plasma del donante, el título medio de anticuerpos neutralizantes del SARS-CoV-2 fue 1: 641. La progresión de la enfermedad ocurrió en 77 pacientes (30,0%) en el grupo de plasma convaleciente y en 81 pacientes (31,9%) en el grupo de placebo (diferencia de riesgo, 1,9 puntos porcentuales; intervalo creíble del 95%, –6,0 a 9,8; probabilidad posterior de superioridad de plasma convaleciente, 0,68). Cinco pacientes en el grupo de plasma y 1 paciente en el grupo de placebo murieron. Los resultados con respecto a la peor gravedad de la enfermedad y los días sin hospitalización fueron similares en los dos grupos.

CONCLUSIONES: La administración de plasma de convalecencia de Covid-19 a pacientes ambulatorios de alto riesgo dentro de la semana posterior al inicio de los síntomas de Covid-19 no previno la progresión de la enfermedad.