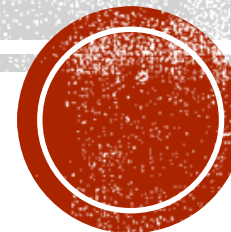


REVISIÓN DE REVISTAS

Patricia Hontoria Juez -R5 M. INTERNA –CAULE-

27 de Octubre de 2021



ORIGINAL ARTICLE

Cabotegravir for HIV Prevention in Cisgender Men and Transgender Women

R.J. Landovitz, D. Donnell, M.E. Clement, B. Hanscom, L. Cottle, L. Coelho, R. Cabello, S. Chariyalertsak, E.F. Dunne, I. Frank, J.A. Gallardo-Cartagena, A.H. Gaur, P. Gonzales, H.V. Tran, J.C. Hinojosa, E.G. Kallas, C.F. Kelley, M.H. Losso, J.V. Madruga, K. Middelkoop, N. Phanuphak, B. Santos, O. Sued, J. Valencia Huamaní, E.T. Overton, S. Swaminathan, C. del Rio, R.M. Gulick, P. Richardson, P. Sullivan, E. Piwovar-Manning, M. Marzinke, C. Hendrix, M. Li, Z. Wang, J. Marrazzo, E. Daar, A. Asmelash, T.T. Brown, P. Anderson, S.H. Eshleman, M. Bryan, C. Blanchette, J. Lucas, C. Psaros, S. Safren, J. Sugarman, H. Scott, J.J. Eron, S.D. Fields, N.D. Sista, K. Gomez-Feliciano, A. Jennings, R.M. Kofron, T.H. Holtz, K. Shin, J.F. Rooney, K.Y. Smith, W. Spreen, D. Margolis, A. Rinehart, A. Adeyeye, M.S. Cohen, M. McCauley, and B. Grinsztejn, for the HPTN 083 Study Team*



INTRODUCCIÓN

- A pesar de la disponibilidad de estrategias altamente eficaces para la prevención de la infección por el VIH, el número de nuevas infecciones en todo el mundo sigue superando las 5000 por día.
- El Tenofovir disoproxil fumarato-emtricitabina (TDF-FTC) oral protege contra la infección por VIH en diversas poblaciones
- La eficacia de los agentes de la profilaxis pre-exposición (PrEP) se correlaciona directamente con el cumplimiento de la dosis prescrita
- Los agentes de PrEP que no requieren una dosificación oral regular o planificada pueden aumentar la aceptabilidad y la protección durante los periodos de riesgo, reduciendo así el riesgo de contraer el VIH



INTRODUCCIÓN

- El cabotegravir inyectable de acción prolongada (CAB-LA) es un inhibidor de la integrasa que se administra como inyección intramuscular en el glúteo
- El CAB-LA tiene una potente actividad anti-VIH y, en general, es seguro, sin limitar los efectos tóxicos



OBJETIVO

- Comparar la seguridad y eficacia de CAB-LA, administrado por vía im cada 8 semanas, con el TDF-FTC oral diario en hombres cisgénero que tienen sexo con hombres y en mujeres transgénero que tienen sexo con hombres en los EEUU, América Latina, Asia y África
- **End-point primario:** La incidencia de la infección por VIH



MATERIAL Y MÉTODOS

- **Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego**, de doble simulación y sin inferioridad para comparar el CAB-LA a una dosis de 600 mg, administrada por vía im cada 8 semanas, con TDF-FTC oral diaria para la prevención de la infección por VIH en hombres cisgénero en riesgo que tienen sexo con hombres y en mujeres transgénero en riesgo que tienen sexo con hombres
- Se aleatorizaron 4566 participantes, en una proporción 1:1, para recibir cabotegravir activo con placebo TDF-FTC (grupo de cabotegravir) o TDF-FTC activo con placebo de cabotegravir (grupo TDF-FTC)
- Se realizó un seguimiento durante 3 años (153 semanas), entre el 6 de diciembre de 2016 y el 16 de marzo de 2020.
- El análisis estadístico se realizó por intención de tratar modificado



Criterios de inclusión

Adultos > 18 años con:

- ✓ Con prueba serológica del VIH negativa en el momento de la inscripción
- ✓ CV VIH indetectable dentro de los 14 d antes del ingreso al ensayo
- ✓ Aclaramiento Cr > 60 ml/min
- ✓ Alto riesgo de contraer infección por VIH

Criterios de exclusión

- ✗ Uso de drogas iv ilícitas (90d antes de la inscripción)
- ✗ Participación previa en el grupo de tto activo de un ensayo de la vacuna contra el VIH
- ✗ Coagulopatía
- ✗ Implantes o rellenos glúteos
- ✗ Trastorno convulsivo o un intervalo QTc > 500 msec
- ✗ Infección por VHB y/o VHC

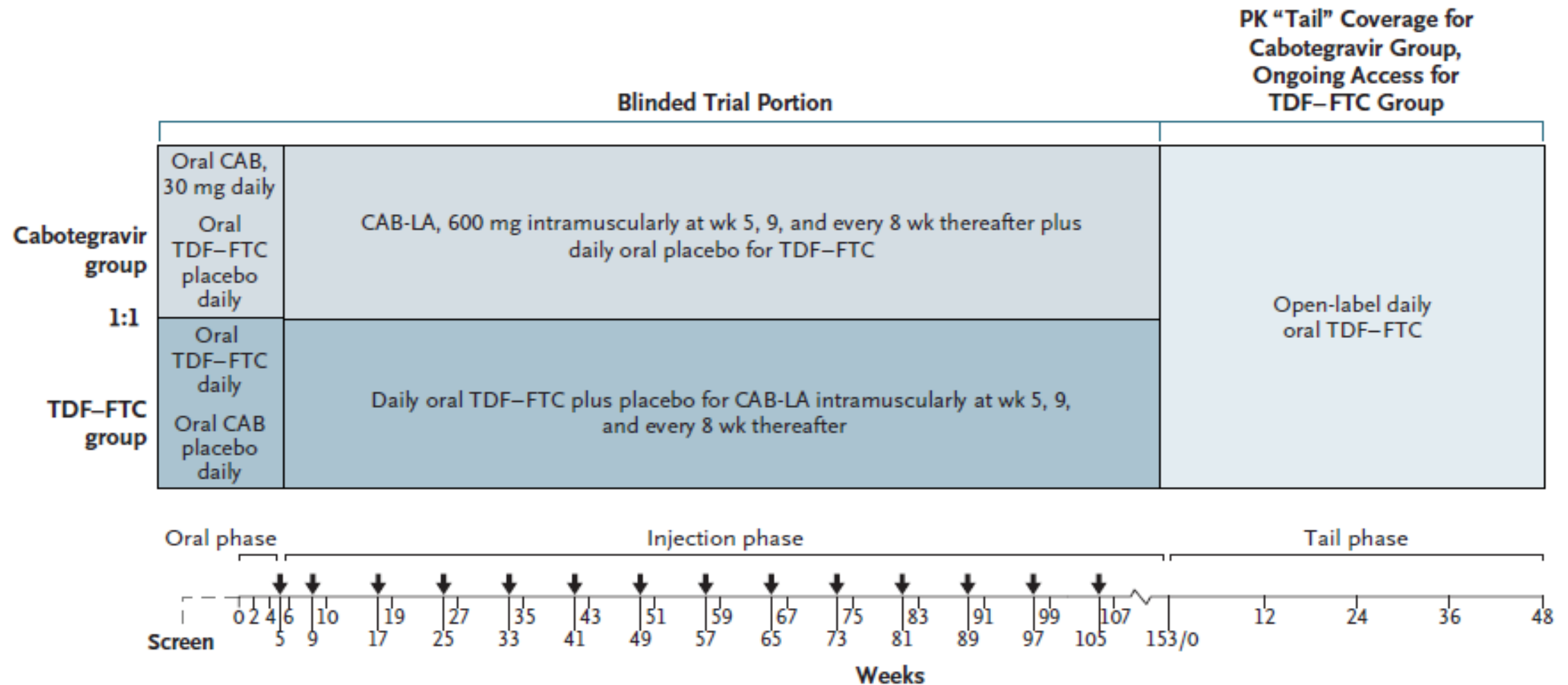


MATERIAL Y MÉTODOS

- Se dividió el EC en 3 fases:
 - **Fase inicial:** todos los participantes recibieron 2 cp orales al día (uno activo y uno placebo) durante 5 semanas para verificar la seguridad de los comprimidos.
 - El cabotegravir activo se administró como un cp de 30 mg y el TDF-FTC activo como una combinación de dosis fija de 300 mg de TDF + 200 mg de FTC
 - A los participantes que tenían al menos un 50% de adherencia a las pastillas orales, según lo determinado por el recuento de pastillas, se les permitió avanzar a las inyecciones
 - **Fase de inyección:** CAB-LA se administró como una única inyección de 3 ml que contenía 600 mg de cabotegravir. El placebo para CAB-LA era una emulsión de grasa inyectable. Se administró el TDF-FTC activo como se describió anteriormente. Inyecciones en las semanas 5, 9 y 17 y cada 8 semanas a partir de entonces y hasta la semana 153 (3 años aprox)
 - **Fase final:** periodo de tiempo que comienza 8 semanas después de la inyección final y continúa durante 48 semanas, cuando las concentraciones plasmáticas del fármaco están en “fase terminal”.



A Trial Design

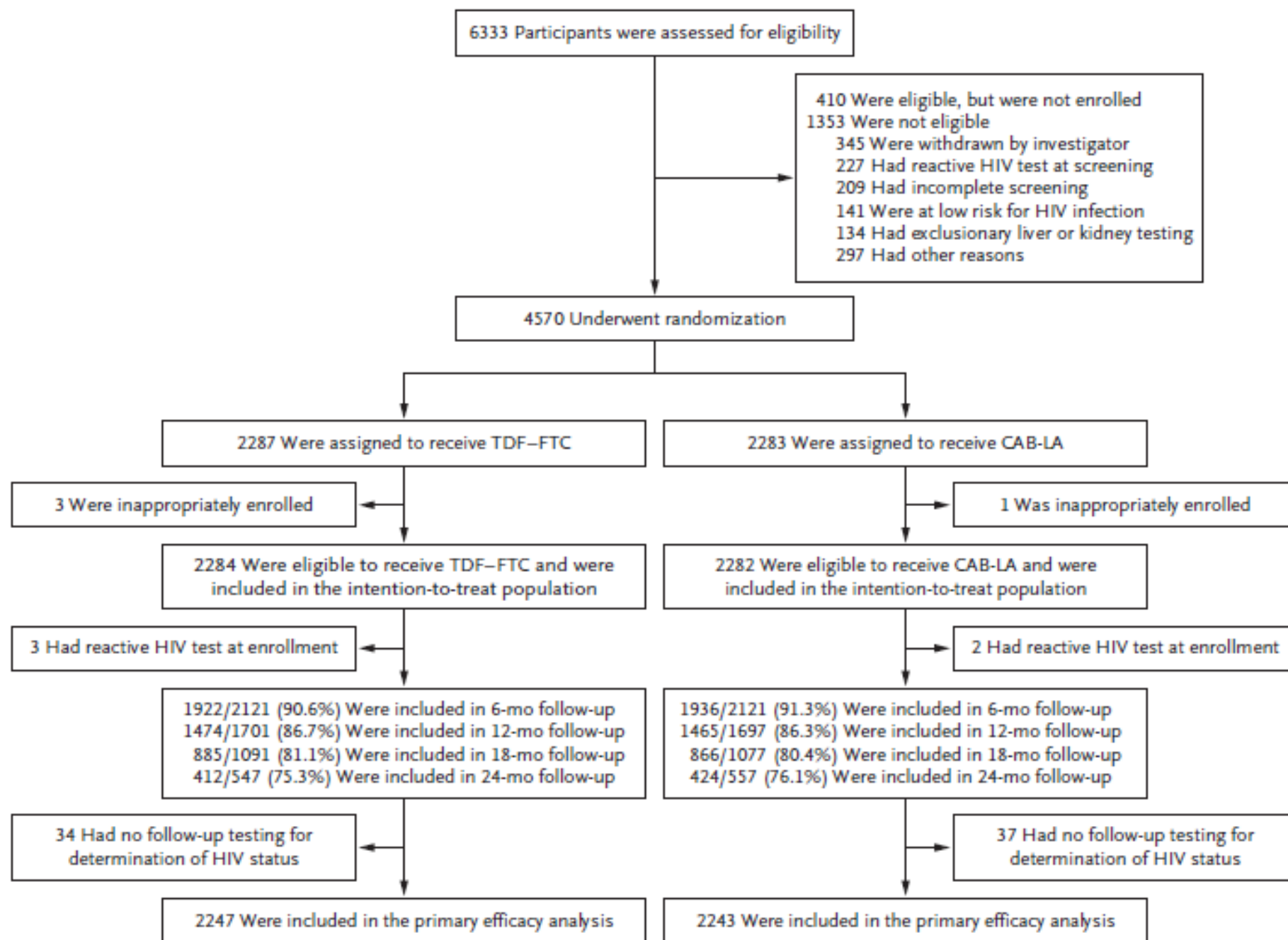


MATERIAL Y MÉTODOS

- Los controles se realizaron en la semana 2 y 4 durante la fase inicial. Las visitas durante las cuales no se administraron inyecciones y sólo se evaluó la seguridad, se programaron para las semanas 6 y 10, y luego 2 semanas después de cada inyección.
- Todas las visitas incluyeron:
 - Prueba rápida del VIH
 - Prueba de laboratorio de Ag y Ac del VIH
 - Evaluación de eventos adversos
 - Recolección y almacenamiento de muestras de plasma
 - Consejos sobre adherencia y reducción de riesgos



B Screening, Randomization, and Follow-up



ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- El criterio de valoración principal se evaluó en un análisis por intención de tratar modificado, que **excluyó** a los participantes que tenían **infección por VIH en el momento de la inscripción**
- Todas las infecciones incidentes se incluyeron en el análisis, independientemente de cuándo ocurrió la infección y de si el participante recibió una inyección
- La regresión de Cox, estratificada según región geográfica, se utilizó para estimar la razón de riesgo de la infección por VIH incidente en el grupo de cabotegravir en comparación con el grupo de TDF-FTC
- Los datos de los ensayos fueron revisados cada 6 meses por una junta independiente. El 14 de mayo de 2020, la junta de monitoreo de datos y seguridad concluyó que los resultados cumplían con los criterios preespecificados para detener el ensayo sobre la base de la eficacia



RESULTADOS

Las características demográficas y clínicas de los dos grupos fueron similares al inicio del estudio (Tabla 1) y cumplió o excedió las métricas preespecificadas para la inscripción de ciertos subgrupos y poblaciones.

Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Participants at Baseline.*

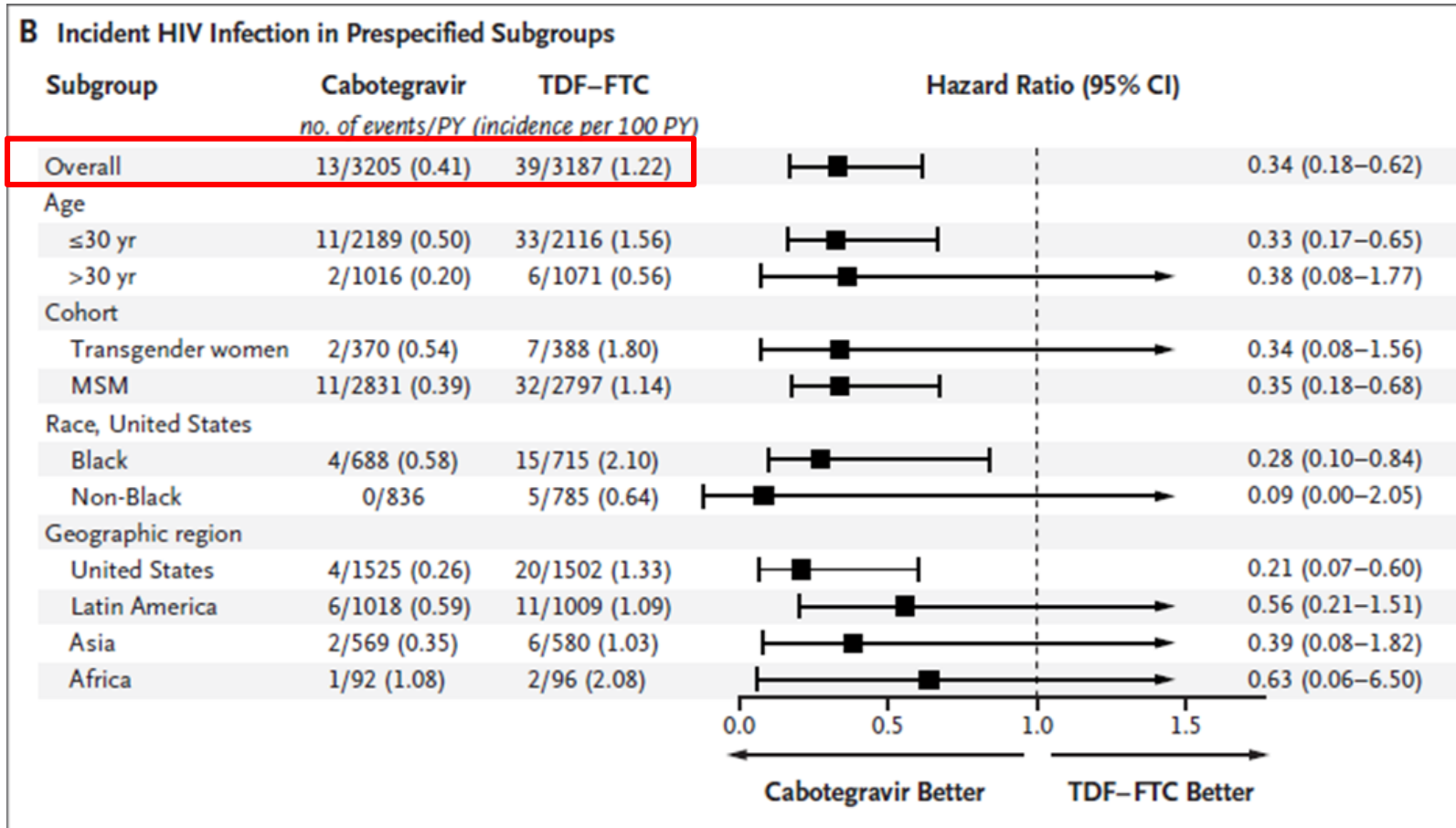
Characteristic	Overall (N= 4566)	Cabotegravir Group (N= 2282)	TDF-FTC Group (N= 2284)
Cohort — no. (%)			
MSM	3992 (87.4)	2013 (88.2)	1979 (86.6)
Transgender women who have sex with men	570 (12.5)	266 (11.7)	304 (13.3)
Participant preferred not to answer	4 (0.1)	3 (0.1)	1 (<0.1)
Age category — no. (%)			
18–29 yr	3080 (67.5)	1572 (68.9)	1508 (66.0)
30–39 yr	1048 (23.0)	498 (21.8)	550 (24.1)
40–49 yr	315 (6.9)	145 (6.4)	170 (7.4)
50–59 yr	110 (2.4)	60 (2.6)	50 (2.2)
≥60 yr	13 (0.3)	7 (0.3)	6 (0.3)
Median age [IQR] — yr	26 (22–32)	26 (22–32)	26 (22–32)
Latino or Hispanic ethnic group, according to geographic region — no./total no. (%)†			
United States			
Yes	303/1698 (17.8)	149/849 (17.6)	154/849 (18.1)
No	1394/1698 (82.1)	700/849 (82.4)	694/849 (81.7)
Data missing	1/1698 (<0.1)	0	1/849 (0.1)
Latin America			
Yes	1806/1964 (92.0)	894/980 (91.2)	912/984 (92.7)
No	158/1964 (8.0)	86/980 (8.8)	72/984 (7.3)
SexPro score, according to geographic region — no./total no. (%)‡			
United States			
≤16	1447/1698 (85.2)	729/849 (85.9)	718/849 (84.6)
>16	251/1698 (14.8)	120/849 (14.1)	131/849 (15.4)
Latin America			
≤16	1675/1964 (85.3)	825/980 (84.2)	850/984 (86.4)
>16	289/1964 (14.7)	155/980 (15.8)	134/984 (13.6)
Geographic region — no. (%)			
United States			
United States	1698 (37.2)	849 (37.2)	849 (37.2)
Latin America			
Argentina	337 (7.4)	169 (7.4)	168 (7.4)
Brazil	796 (17.4)	395 (17.3)	401 (17.6)
Peru	831 (18.2)	416 (18.2)	415 (18.2)
Asia			
Thailand	553 (12.1)	275 (12.1)	278 (12.2)
Vietnam	199 (4.4)	100 (4.4)	99 (4.3)
Africa			
Africa	152 (3.3)	78 (3.4)	74 (3.2)
Race, according to geographic region — no./total no. (%)†			
United States			
Black	845/1698 (49.8)	411/849 (48.4)	434/849 (51.1)
Non-Black	851/1698 (50.1)	437/849 (51.5)	414/849 (48.8)

Table 1. (Continued.)

Characteristic	Overall (N= 4566)	Cabotegravir Group (N= 2282)	TDF-FTC Group (N= 2284)
Data missing	2/1698 (0.1)	1/849 (0.1)	1/849 (0.1)
Latin America			
Black or mixed	392/1964 (20.0)	198/980 (20.2)	194/984 (19.7)
Indigenous	862/1964 (43.9)	435/980 (44.4)	427/984 (43.4)
Asian	8/1964 (0.4)	6/980 (0.6)	2/984 (0.2)
White	659/1964 (33.6)	319/980 (32.6)	340/984 (34.6)
Other	43/1964 (2.2)	22/980 (2.2)	21/984 (2.1)
Asia			
Asian	749/752 (99.6)	374/375 (99.7)	375/377 (99.5)
Other	3/752 (0.4)	1/375 (0.3)	2/377 (0.5)
Africa			
Black	119/152 (78.3)	62/78 (79.5)	57/74 (77.0)
Other	5/152 (3.3)	2/78 (2.6)	3/74 (4.1)
Mixed	28/152 (18.4)	14/78 (17.9)	14/74 (18.9)
Marital status — no. (%)			
Married, civil union, or legal partnership	177 (3.9)	79 (3.5)	98 (4.3)
Living with primary or main partner	292 (6.4)	138 (6)	154 (6.7)
Have primary or main partner, not living together	335 (7.3)	171 (7.5)	164 (7.2)
Single, divorced, or widowed	3751 (82.2)	1888 (82.7)	1863 (81.6)
Other	11 (0.2)	6 (0.3)	5 (0.2)
Educational level — no. (%)			
No schooling	8 (0.2)	2 (0.1)	6 (0.3)
Primary school	70 (1.5)	28 (1.2)	42 (1.8)
Secondary school	1012 (22.2)	490 (21.5)	522 (22.9)
Technical training	375 (8.2)	187 (8.2)	188 (8.2)
College or university or higher	3101 (67.9)	1575 (69.0)	1526 (66.8)



RESULTADOS



Identificamos la infección por VIH en 57 participantes, incluidos 5 (2 en el grupo de cabotegravir y 3 en el grupo de TDF-FTC) que tenían una infección por VIH no detectada en el momento de la inscripción (infecciones “iniciales”).

La razón de riesgo para la infección por VIH incidente en el grupo de cabotegravir en comparación con el grupo de TDF-FTC fue de 0,34 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,18 a 0,62; $P < 0,001$).



DISCUSIÓN

- Aunque se sabe que **TDF-FTC es eficaz** para **prevenir la infección por VIH** cuando la **adherencia es alta**, encontramos que el riesgo de infección por VIH fue **un 66% menor** en el grupo de cabotegravir que en el grupo de TDF-FTC en el análisis preespecificado, un resultado que mostró la superioridad de CAB-LA frente a TDF-FTC.
- Aunque la mayoría de los participantes en el grupo de cabotegravir informaron reacciones en el lugar de la inyección, solo el 2,4% decidió no recibir más inyecciones como resultado.



DISCUSIÓN

- CAB-LA proporcionó protección contra la adquisición del VIH; sin embargo, se observaron 4 infecciones incidentes a pesar de las inyecciones a tiempo y las concentraciones plasmáticas esperadas de cabotegravir.
- Se ha estimado que el TDF-FTC oral diario, **cuando se usa según lo prescrito**, tiene una protección superior al 99%.
- **CAB-LA brindó mayor protección contra la infección por VIH que TDF-FTC entre HSH y mujeres transgénero que tienen sexo con hombres.**



CONCLUSIONES

- Este ensayo mostró que **CAB-LA fue superior a TDF-FTC** en la prevención de la transmisión del VIH entre HSH y mujeres transgénero que tienen sexo con hombres.
- La logística involucrada en la implementación del uso de CAB-LA para PrEP requerirá una nueva consideración.
- CAB-LA es una estrategia eficaz para la prevención de la infección por VIH que ampliará las opciones de PrEP.





Research

JAMA Cardiology | **Original Investigation**

Analysis of Respiratory Fluoroquinolones and the Risk of Sudden Cardiac Death Among Patients Receiving Hemodialysis

Magdalene M. Assimon, PharmD, PhD; Patrick H. Pun, MD, MHS; Lily (Chin-Hua) Wang, PhD;
Sana M. Al-Khatib, MD, MHS; M. Alan Brookhart, PhD; David J. Weber, MD, MPH;
Wolfgang C. Winkelmayer, MD, ScD; Jennifer E. Flythe, MD, MPH



INTRODUCCIÓN

- En comparación con los antibióticos a base de amoxicilina, ¿las **fluoroquinolonas respiratorias** están **asociadas con un mayor riesgo de muerte cardíaca súbita** entre los pacientes que reciben hemodiálisis?
- Las fluoroquinolonas respiratorias son algunos de los medicamentos más comunes que pueden **prolongar el intervalo QT** prescritos a pacientes con insuficiencia renal en hemodiálisis, individuos que tienen un riesgo muy alto de muerte súbita cardíaca (MSC).
- Hasta la fecha, no se han realizado estudios poblacionales a gran escala que evalúen la seguridad cardíaca de las fluoroquinolonas respiratorias en la población en hemodiálisis.



INTRODUCCIÓN

- Las fluoroquinolonas (levofloxacin y moxifloxacin), se prescriben ampliamente tienen propiedades farmacocinéticas ventajosas (alta biodisponibilidad oral, semividas prolongadas y buena penetración tisular) y proporcionan una excelente cobertura para la mayoría de los patógenos respiratorios.
- Pueden retrasar la repolarización ventricular, con prolongación del intervalo QT y provocar una taquiarritmia ventricular (Torsade de Pointes) pudiendo ocasionar la muerte.
- Los pacientes en HD tienen un riesgo muy alto de muerte súbita cardíaca (MSC), siendo la principal causa de muerte entre las personas que reciben hemodiálisis y representa 1 de cada 3 muertes



OBJETIVO

- Investigar la seguridad cardíaca de las fluoroquinolonas respiratorias entre las personas que reciben hemodiálisis de mantenimiento en el centro.



MATERIAL Y MÉTODOS

- **Fuente de datos:** Sistema de Datos Renales de EEUU
- **Estudio de cohorte retrospectivo** para investigar la asociación entre el tratamiento con fluoroquinolona respiratoria oral (levofloxacinina o moxifloxacinina) VS antibiótico oral a base de amoxicilina (amoxicilina o amoxi/clav) y el riesgo a corto plazo de MSC entre los pacientes que reciben hemodiálisis en el centro.
- Seleccionamos antibióticos a base de amoxicilina como comparador porque también se usan para tratar infecciones respiratorias y no están asociados con la prolongación del intervalo QT



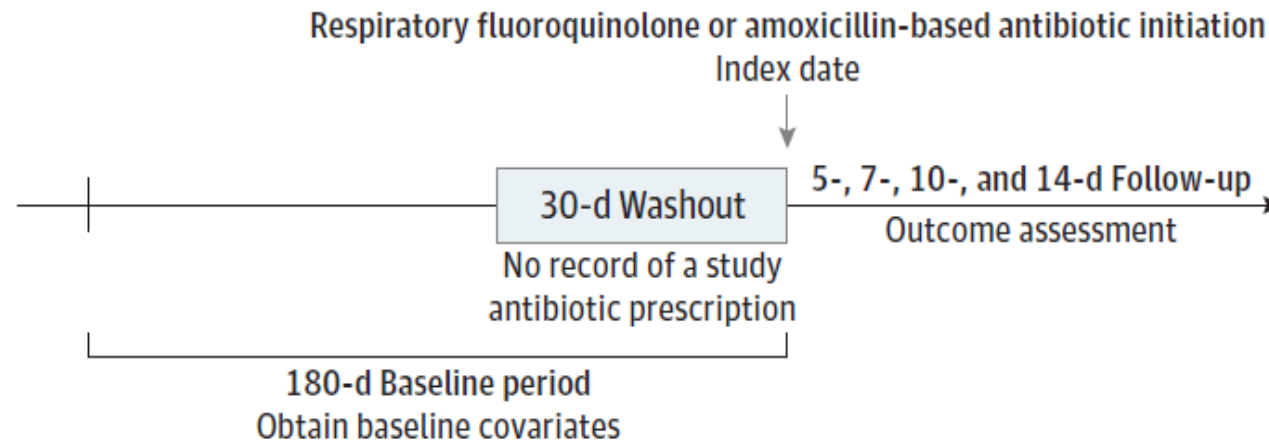
MATERIAL Y MÉTODOS

- Seleccionamos un **período de seguimiento** primario de **5 días** (duración mínima recomendada con levofloxacin y moxifloxacin para las infecciones respiratorias).
- Debido a que los pacientes pueden recibir un tratamiento más prolongado, también consideramos períodos de seguimiento de 7, 10 y 14 días.
- Se evaluaron para su inclusión todas las prescripciones de antibióticos del estudio para pacientes ambulatorios **entre el 1 de enero de 2007 y el 30 de diciembre de 2016**, entre los pacientes que recibieron hemodiálisis.



MATERIAL Y MÉTODOS

Figure 1. Study Design



- Cada episodio de tratamiento consistió en un **período inicial de 180 días**, un **período de lavado de 30 días** y un **período de seguimiento de 14 días**



Criterios de inclusión

- ✓ Adultos > 18 años
- ✓ Episodios de tratamiento con antibióticos en pacientes **ambulatorios** con fluoroquinolona o antibiótico oral en base a amoxicilina prescrito nuevamente después de un periodo de 30 d libre de prescripción antibiótica

Criterios de exclusión

- ✗ Información ausente sobre el sexo del paciente
- ✗ 90 días o menos en hemodiálisis al comienzo del período inicial
- ✗ Falta de cobertura continua de las Partes A, B y D de Medicare durante el período de referencia
- ✗ Haber recibido cuidados paliativos durante el período inicial
- ✗ Portador/a de DAI



MATERIAL Y MÉTODOS

- La **fecha índice** se definió como la **fecha de la primera prescripción** de antibióticos (fluoroquinolona o amoxicilina) después de un período de lavado de 30 días
- Se usó el formulario de Notificación de muerte por enfermedad renal en etapa terminal para la fecha y la causa de la muerte
- El resultado primario fue la MSC, definida como la muerte debido a arritmia cardíaca o paro cardíaco enumerados como la causa primaria.
- Las covariables iniciales incluyeron posibles factores de confusión y variables que se sabe que son factores de riesgo importantes para el resultado del estudio (datos demográficos del paciente, comorbilidades, uso de medicamentos recetados...).



ANÁLISIS ESTADÍSTICO

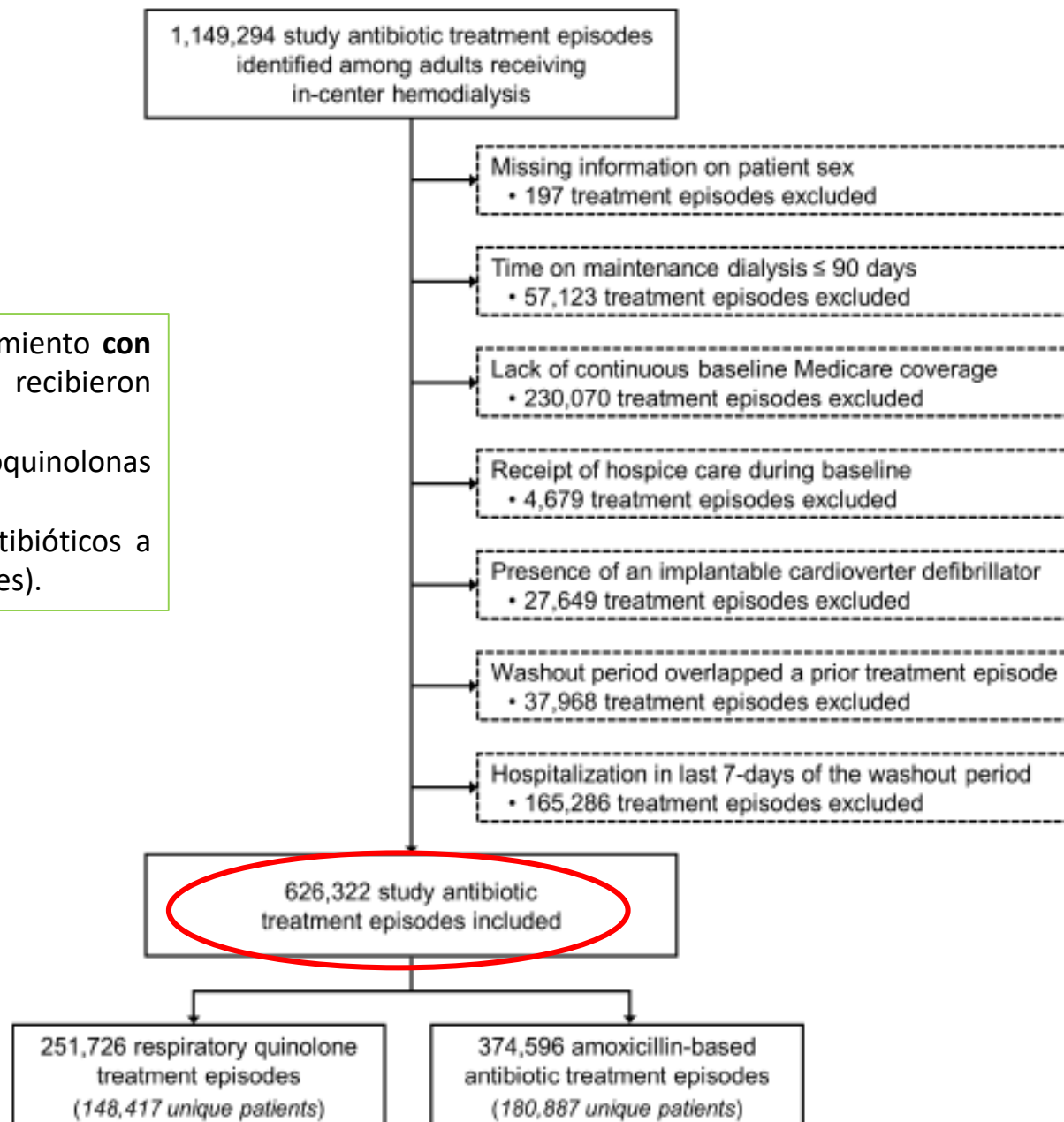
- El análisis de datos se realizó del **4 de enero al 16 de agosto de 2021**. Los análisis estadísticos se realizaron utilizando SAS
- Se utilizó un enfoque **por intención de tratar** para evaluar la asociación entre el tratamiento con antibióticos con fluoroquinolona respiratoria VS con antibióticos a base de amoxicilina y el riesgo de MSC a 5 días
- En nuestro estudio, los pacientes fueron analizados según su antibiótico **prescrito inicialmente** en cada episodio de tratamiento independientemente de los cambios de tratamiento durante el período de seguimiento correspondiente
- Para cada episodio de tratamiento con antibióticos del estudio, los individuos fueron seguidos en el tiempo desde la fecha índice hasta la primera aparición de un resultado, censura o evento competitivo.
 - Los **eventos de censura** incluyeron: cambio de modalidad de diálisis; trasplante de riñón; recuperación de la función renal; pérdida de la cobertura de la Parte A, B o D de Medicare; pérdidas durante el seguimiento; fin del período de seguimiento designado; y fin del estudio (31 de diciembre de 2016).
 - La muerte por una causa distinta a la MSC se trató como un evento competitivo.



eFigure 1. Flow diagram depicting study cohort assembly

RESULTADOS

- Se incluyó un total de **626.322 episodios** de tratamiento **con antibióticos** entre **264.968 adultos** que recibieron **hemodiálisis** en el centro:
 - 251.726 episodios de tratamiento con fluoroquinolonas respiratorias (40,2%) (148.417 pacientes)
 - y 374.596 episodios de tratamiento con antibióticos a base de amoxicilina (59,8%) (180.887 pacientes).



En general, entre los 264.968 pacientes únicos, la edad media (DE) fue de 61 (15) años, 129732 (49,0%) eran mujeres y la causa más común de insuficiencia renal fue la diabetes (47,9%), lo que indica que los grupos eran comparables.

Table 1. Select Baseline Patient Characteristics of Respiratory Fluoroquinolone and Amoxicillin-based Antibiotic Treatment Episodes*

Characteristic	Unweighted			Weighted		
	Respiratory fluoroquinolone (n = 251 726)	Amoxicillin-based (n = 374 596)	Standardized difference ^b	Respiratory fluoroquinolone (n = 250 736)	Amoxicillin-based (n = 375 886)	Standardized difference ^b
Age, mean (SD), y	61.9 (14.7)	58.5 (14.7)	0.23	59.9 (14.8)	59.9 (14.8)	<0.01
Women	135 754 (53.9)	183 987 (49.1)	0.10	128 140 (51.1)	192 210 (51.1)	<0.01
Men	115 972 (46.1)	190 609 (50.9)	0.10	122 596 (48.9)	183 676 (48.9)	<0.01
Race ^c						
Black	82 791 (32.9)	148 606 (39.7)	0.14	91 979 (36.7)	138 121 (36.7)	<0.01
White	155 493 (61.8)	204 375 (54.6)	0.15	144 761 (57.7)	216 767 (57.7)	<0.01
Other	13 442 (5.3)	21 615 (5.8)	0.02	13 995 (5.6)	20 997 (5.6)	<0.01
Hispanic ethnicity	48 407 (19.2)	64 240 (17.1)	0.05	45 425 (18.1)	67 873 (18.1)	<0.01
Medicare Part D low-income subsidy	198 325 (78.8)	290 742 (77.6)	0.03	195 332 (77.9)	293 334 (78.0)	<0.01
Time on maintenance dialysis, y						
<1.0	33 663 (13.4)	44 964 (12.0)	0.04	31 518 (12.6)	47 303 (12.6)	<0.01
1.0-1.9	40 909 (16.3)	56 363 (15.0)	0.03	38 864 (15.5)	58 373 (15.5)	<0.01
2.0-2.9	35 581 (14.1)	50 295 (13.4)	0.02	34 481 (13.8)	51 648 (13.7)	<0.01
≥3.0	141 573 (56.2)	222 974 (59.5)	0.07	145 873 (58.2)	218 562 (58.1)	<0.01
Cause of ESKD						
Diabetes	123 447 (49.0)	167 773 (44.8)	0.09	116 988 (46.7)	175 344 (46.6)	<0.01
Hypertension	65 266 (25.9)	103 153 (27.5)	0.04	66 913 (26.7)	100 668 (26.8)	<0.01
Glomerular disease	27 399 (10.9)	49 059 (13.1)	0.07	30 520 (12.2)	45 663 (12.1)	<0.01
Other	35 614 (14.1)	54 611 (14.6)	0.01	36 315 (14.5)	54 210 (14.4)	<0.01
Arrhythmia	73 015 (29.0)	92 023 (24.6)	0.10	66 613 (26.6)	99 805 (26.6)	<0.01
Conduction disorder	20 200 (8.0)	25 232 (6.7)	0.05	18 339 (7.3)	27 447 (7.3)	<0.01
Heart failure	113 616 (45.1)	134 539 (35.9)	0.19	100 321 (40.0)	150 189 (40.0)	<0.01
Hypertension	223 494 (88.8)	319 069 (85.2)	0.11	217 595 (86.8)	326 019 (86.7)	<0.01
Ischemic heart disease	118 737 (47.2)	148 959 (39.8)	0.15	108 031 (43.1)	161 715 (43.0)	<0.01
Stroke	56 145 (22.3)	64 934 (17.3)	0.12	48 792 (19.5)	73 271 (19.5)	<0.01
Asthma or COPD	91 288 (36.3)	97 937 (26.1)	0.22	76 656 (30.6)	114 886 (30.6)	<0.01
History of nonadherence	16 825 (6.7)	22 606 (6.0)	0.03	15 971 (6.4)	23 844 (6.3)	<0.01
Use of ≥1 medication with known TdP risk ^d	45 101 (17.9)	53 449 (14.3)	0.10	39 739 (15.8)	59 711 (15.9)	<0.01
Use of ≥1 medication with any risk of TdP ^d	159 622 (63.4)	217 813 (58.1)	0.11	151 461 (60.4)	227 087 (60.4)	<0.01
Use of antibiotics in last 30 d of baseline						
Oral antibiotic use	60 431 (24.0)	64 636 (17.3)	0.17	51 307 (20.5)	76 828 (20.4)	<0.01
Intravenous antibiotic use	42 207 (16.8)	33 086 (8.8)	0.24	30 669 (12.2)	46 300 (12.3)	<0.01
Infection in the last 60 d of baseline						
Pneumonia	55 995 (22.2)	46 086 (12.3)	0.27	41 410 (16.5)	62 381 (16.6)	<0.01
Acute respiratory	51 737 (20.6)	64 723 (17.3)	0.08	47 131 (18.8)	70 572 (18.8)	<0.01
Chronic respiratory	32 494 (12.9)	32 743 (8.7)	0.13	26 472 (10.6)	39 796 (10.6)	<0.01
No. of baseline hospital admissions						
0	135 648 (53.9)	234 707 (62.7)	0.18	146 907 (58.6)	220 620 (58.7)	<0.01
1	57 586 (22.9)	76 840 (20.5)	0.06	54 262 (21.6)	81 062 (21.6)	<0.01
≥2	58 492 (23.2)	63 049 (16.8)	0.16	49 567 (19.8)	74 204 (19.7)	<0.01
ECG during the last 30 d of baseline	56 968 (22.6)	59 880 (16.0)	0.17	47 011 (18.7)	70 639 (18.8)	<0.01



MUERTE SÚBITA CARDIACA

- En el período de seguimiento de 5 días, se produjeron un total de 416 MSC:
 - 266 durante el tratamiento con fluoroquinolonas respiratorias
 - y 150 con antibióticos con amoxicilina.
- La **incidencia** correspondiente de eventos fue:
 - 105,7 MSC por 100 000 episodios de tratamiento en el grupo de fluoroquinolonas respiratorias en comparación con
 - 40,0 MSC por 100 000 episodios de tratamiento en el grupo de antibióticos a base de amoxicilina.



Table 2. Respiratory Fluoroquinolone vs Amoxicillin-based Antibiotic Treatment and Outcomes^a

		Respiratory fluoroquinolones vs amoxicillin-based antibiotics	
Outcome by follow-up, d	No. of events	Weighted HR (95% CI)	Weighted RD per 100 000 treatment episodes (95% CI)
Sudden cardiac death			
5	416	1.95 (1.57-2.41)	44.0 (31.0-59.2)
7	615	1.83 (1.54-2.17)	58.3 (41.9-75.0)
10	880	1.71 (1.48-1.97)	73.9 (53.5-93.5)
14	1235	1.64 (1.45-1.85)	97.3 (71.9-120.3)
Sudden cardiac death or hospitalization due to ventricular arrhythmia			
5	465	1.92 (1.57-2.34)	48.0 (34.6-64.3)
7	681	1.79 (1.52-2.11)	62.8 (45.4-79.3)
10	961	1.69 (1.47-1.94)	80.1 (59.2-101.2)
14	1339	1.61 (1.43-1.80)	101.5 (75.6-125.5)
Cardiovascular death			
5	548	1.89 (1.57-2.27)	55.0 (39.2-71.4)
7	793	1.75 (1.50-2.04)	69.9 (51.7-88.1)
10	1172	1.66 (1.47-1.88)	93.3 (71.4-115.6)
14	1682	1.62 (1.46-1.79)	128.6 (99.7-154.7)
All-cause death			
5	1005	2.17 (1.88-2.50)	121.1 (101.8-145.3)
7	1475	1.98 (1.76-2.22)	156.9 (131.4-186.4)
10	2255	1.83 (1.67-2.00)	213.8 (185.7-248.0)
14	3335	1.75 (1.63-1.89)	296.7 (262.0-340.3)



DISCUSIÓN

- En este estudio de cohorte retrospectivo sobre seguridad cardíaca, encontramos que los pacientes que recibieron hemodiálisis en el centro tratados con una **fluoroquinolona** respiratoria frente a un antibiótico a base de amoxicilina tenían **un riesgo más alto a corto plazo de MSC**, con el riesgo más pronunciado a los 5 días.
- Este riesgo aumentó entre las personas que tomaban otros medicamentos con riesgo conocido de TdP, y la asociación observada fue consistente en varios análisis de sensibilidad.
- Nuestros hallazgos son consistentes con los metaanálisis de grandes estudios farmacoepidemiológicos de la población general que informan que el uso de fluoroquinolonas respiratorias se asocia con un mayor riesgo de complicaciones cardíacas en comparación con el uso de antibióticos β -lactámicos y la no utilización de antibióticos.



DISCUSIÓN

- Los individuos que reciben hemodiálisis pueden ser particularmente susceptibles a los efectos prolongadores del intervalo QT de las fluoroquinolonas.
- La cardiopatía estructural es muy prevalente en la población de hemodiálisis, la hipertrofia ventricular izquierda, la insuficiencia cardiaca, hacen que la reserva de repolarización esté disminuida, provocando que el corazón sea susceptible a los desencadenantes proarrítmicos (medicamentos que prolongan el QT)
- Nuestros resultados enfatizan la importancia de realizar una revisión minuciosa de la medicación y considerar las interacciones farmacodinámicas de los medicamentos antes de prescribir nuevos tratamientos farmacológicos para cualquier afección.



LIMITACIONES

- Debido a que este estudio fue observacional, pueden permanecer factores de confusión residuales
- No se pudo saber si los hallazgos del ECG se utilizaron para determinar las decisiones de prescripción
- No se pudo evaluar si no ajustar adecuadamente la dosis de levofloxacino en pacientes con insuficiencia renal afecta el riesgo de MSC



CONCLUSIONES

- En este estudio, **el tratamiento con fluoroquinolonas** respiratorias en comparación con el tratamiento con antibióticos a base de amoxicilina se asoció **con un mayor riesgo a corto plazo de MSC**
- Sin embargo, en muchos casos, los beneficios antimicrobianos de prescribir una fluoroquinolona respiratoria pueden superar los posibles riesgos cardíacos de estos fármacos.





Muchas gracias

