



# Sesión bibliográfica: revisión de revistas

*Saray Suárez García*

*Medicina Interna*

*Marzo 2023*

Complejo Asistencial  
Universitario de León



ORIGINAL RESEARCH

Annals of Internal Medicine

## Hydroxychloroquine Dose and Risk for Incident Retinopathy

### A Cohort Study

Ronald B. Melles, MD\*; April M. Jorge, MD\*; Michael F. Marmor, MD; Baijun Zhou, MHS; Carol Conell, PhD;  
Jingbo Niu, MD, ScD; Natalie McCormick, PhD; Yuqing Zhang, ScD†; and Hyon K. Choi, MD, DrPH†

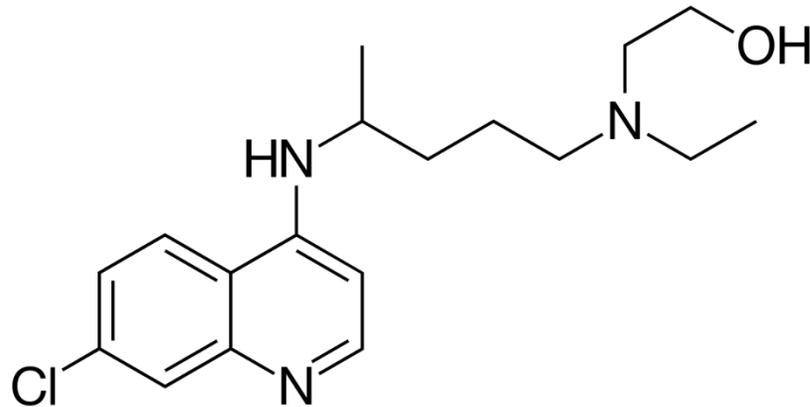
# INTRODUCCIÓN

- 
- La **hidroxicloroquina** constituye un tratamiento de primera línea en pacientes con LES y otras enfermedades reumatológicas como artritis reumatoide.
  - A pesar de los avances terapéuticos, su uso proporciona **beneficios** que incluyen mejor supervivencia, menor actividad de la enfermedad, menor daño renal y menor riesgo de trombosis venosa.
  - Sin embargo, su principal toxicidad a largo plazo es la **retinopatía por hidroxicloroquina**, una complicación temida que puede causar pérdida de la visión en su etapa avanzada en “ojo de buey”.
  - Diferentes guías y asociaciones recomiendan la detección anual de retinopatía por **tomografía de coherencia óptica de dominio espectral (SD-OCT)** a partir de los 5 años de tratamiento, ya que es muy infrecuente su aparición en los primeros años.
  - Además se recomiendan **dosis de 5 mg/kg** para minimizar el riesgo.
  - Estas recomendaciones se basaron en un estudio transversal de prevalencia, con resultados de 7,5% (2014). Otros estudios unicéntricos reportaron prevalencias entre el 1-8%, con amplias variaciones.
  - Además, recientes estudios han demostrado que dosis más bajas de HCQ se asocian con mayores brotes de LES y hospitalizaciones.

# OBJETIVOS

Hasta el momento actual, los datos de incidencia, más precisos, de retinopatía por HCQ en tratamientos prolongados y su dosificación, se desconocen.

Se plantea un estudio de cohortes retrospectivo para caracterizar el riesgo de retinopatía por hidroxicloroquina y examinar la dosis promedio de HCQ que predice este riesgo.



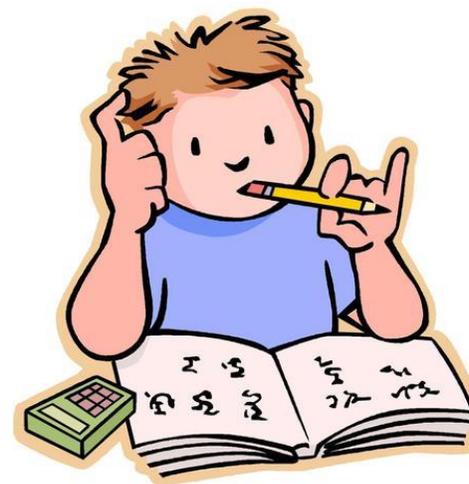


# MATERIAL Y MÉTODOS

- Se plantea un estudio de **cohortes retrospectivo**.
- Se obtuvieron datos a través del registro de pacientes del consorcio Kaiser Permanente Northern California (KPNC). Contiene registros completos de dispensación farmacológica desde 1997.
- El método de detección **SD-OCT** está disponible en KPNC en 2009, por lo que las imágenes digitales fueron recuperadas para una revisión enmascarada.
- Se incluyeron participantes de 18 años o más que estaban inscritos en KPNC a **tratamiento con HCQ** por LES o lupus cutáneo, síndrome de Sjögren, artritis reumatoide, ES, EMTJ o dermatomiositis.
- Inicio de tratamiento con **hidroxicloroquina entre enero de 2004** (5 años antes de la disponibilidad de SD-OCT) y **diciembre de 2014**.
- Se requirieron 6 meses de inscripción en KPNC antes del inicio del tratamiento y además 5 años de inscripción posterior. Además, se precisó de prescripción de hidroxicloroquina tras 5 años para su inclusión.
- Todos los participantes tuvieron una **evaluación SD-OCT** anual a partir de los **5 años** de uso. Se excluyeron aquellos que no fueron sometidos a dicha evaluación.
- En una **población de estudio secundaria**, se amplió el estudio entre julio de 1997 y diciembre de 2014.

# MATERIAL Y MÉTODOS

- La exposición a HCQ se evaluó en función de la dosis ajustada al peso y se categorizó en tres grupos: **dosis de hasta 5 mg/Kg, 5-6 mg/Kg o superior a 6 mg/kg** por día.
- En la población de estudio secundaria se examinaron cuatro categorías de dosificación, incluyendo dosis inferiores a **4 mg/Kg, de 4-5 mg/Kg, de 5-6 mg/Kg y superior a 6 mg/kg**.
- Para la categorización precisaron de al menos el 80% de los días en ese rango de dosificación.
- Para la evaluación de los casos de retinopatía se revisaron las **imágenes de SD-OCT** por expertos de manera enmascarada, desconociendo la dosificación administrada. Los casos discrepantes se analizaron entre dos expertos.
- Cada caso se clasificó en función de **retinopatía leve, moderada o severa**.
  - Leve: interrupción focal de la retina externa a ambos lados de la fovea.
  - Moderada: pérdida más extensa que no afecta el grosor completo de la retina.
  - Grave: interrupción de espesor total, visible como un anillo de ojo de buey.
- Se analizaron además otras covariables.



# RESULTADOS

- Se obtuvieron **3666** pacientes a tratamiento con HCQ entre 2004-2014 durante al menos 5 años.
- Se excluyeron **341** pacientes sin la prueba SD-OCT o que no recibieron tratamiento durante 60 meses después del inicio, obteniendo **3325** pacientes.
- En el estudio secundario se incluyeron **4677**, después de excluir **504** participantes. Las características fueron similares.

**Table 1.** Characteristics of Long-Term Hydroxychloroquine Users at 5 Years After Hydroxychloroquine Treatment Initiation in the Primary Study Population

Characteristic	Hydroxychloroquine Daily Dose per Body Weight			
	Overall (n = 3325)	≤5 mg/kg (n = 2173)	5-6 mg/kg (n = 532)	>6 mg/kg (n = 620)
Mean age (SD), y	58.2 (14.3)	57.0 (14.1)	60.4 (14.5)	60.6 (14.3)
Female sex, n (%)	2748 (82.7)	1767 (81.3)	428 (80.5)	553 (89.2)
Race/ethnicity, n (%)				
White, non-Hispanic	1677 (50.4)	1033 (47.5)	295 (55.5)	349 (56.3)
Hispanic	584 (17.6)	422 (19.4)	82 (15.4)	80 (12.9)
Asian	488 (14.7)	275 (12.7)	85 (16.0)	128 (20.7)
Black	345 (10.4)	278 (13.8)	36 (6.8)	31 (5.0)
Other	231 (7.0)	165 (7.6)	34 (6.4)	32 (5.2)
Indication for hydroxychloroquine, n (%)				
Rheumatoid arthritis	1285 (38.7)	787 (36.2)	239 (44.9)	259 (41.8)
Systemic lupus erythematosus	606 (18.2)	410 (18.9)	87 (16.4)	109 (17.6)
Sjögren syndrome	199 (6.0)	141 (6.5)	26 (4.9)	32 (5.2)
Discoid lupus	89 (2.7)	7 (3.5)	6 (1.1)	6 (1.0)
Other arthritis	608 (18.3)	92 (18.0)	95 (17.9)	121 (19.5)
Other connective tissue disease	269 (8.1)	182 (8.4)	37 (7.0)	50 (8.1)
Other/unknown	269 (8.1)	184 (8.5)	42 (7.9)	43 (6.9)
Mean weight (SD), kg	77.9 (20.9)	83.0 (22.5)	74.0 (13.7)	63.4 (9.9)
Median year of hydroxychloroquine treatment initiation (IQR)	2008 (5)	2008 (5)	2008 (5)	2007 (5)
Mean creatinine level (SD)				
μmol/L	75.1 (26.5)	76.0 (30.1)	75.1 (20.3)	72.5 (19.5)
mg/dL	0.85 (0.30)	0.86 (0.34)	0.85 (0.23)	0.82 (0.22)
CKD stage ≥3, n (%)	398 (12.0)	258 (11.9)	57 (10.7)	83 (13.4)
Mean alanine aminotransferase level (SD), U/L	21.9 (21.1)	22.5 (22.3)	20.1 (9.8)	21.4 (23.9)
Cytochrome P450 inhibitor use, n (%)*	317 (9.5)	214 (9.9)	44 (8.3)	59 (9.5)
Diabetes, n (%)	248 (7.5)	177 (8.2)	39 (7.3)	32 (5.2)
Tamoxifen use, n (%)	12 (0.4)	8 (0.4)	1 (0.2)	3 (0.5)

CKD = chronic kidney disease.

\* Includes inhibitors of CYP2D6, CYP2C8, or CYP3A4.

# RESULTADOS



- Se identificaron **81 casos** de retinopatía (**2,4 %**), con una mediana de duración **8,9 años** (5-16).
- Hubo 90 casos de retinopatía no relacionada con HCQ.
- Las incidencias acumuladas fueron del **2,5 %** a los **10 años** y del **8,6 %** a los 15 años.
- En la población secundaria se obtuvieron **164 casos (3,5%)** con una incidencia acumulada del **11,5%** tras 20 años.
- La  $\kappa$  ponderada de Cohen para la confiabilidad intraevaluador de la interpretación SD-OCT fue de 0,80.
- En el análisis estratificado, la incidencia de retinopatía fue mayor en pacientes con **ERC estadio 3 o mayor** y en pacientes **mayores de 55 años**.

# RESULTADOS

La **incidencia acumulada** de retinopatía por hidroxiclороquina fue progresivamente más alta en relación con la dosis.

Las incidencias acumuladas a los 15 años fueron del **2,7%** (IC 95%, 1,5% a 4,8%) en el grupo de 5 o menos mg/kg, **11,4%** (IC 4,0% a 29,9%) en dosis de 5-6 mg/kg y **21,6 %** (IC, 14,6 % a 31,4 %) en el grupo de más de 6 mg/kg.

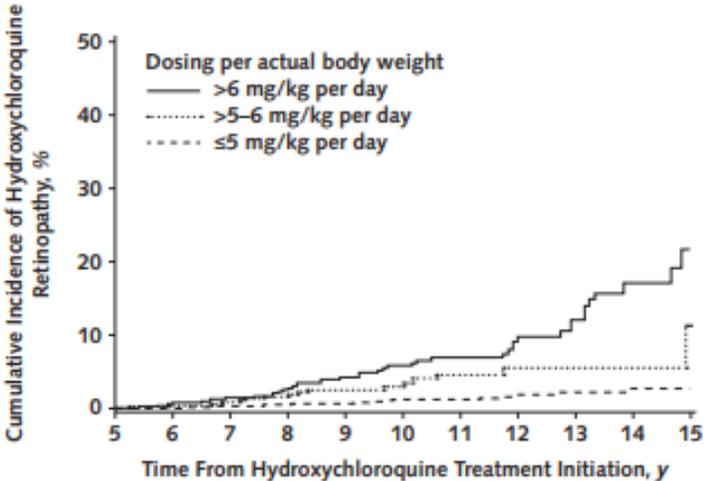
En el análisis ponderado de Kaplan-Meier ajustado por sexo, raza, IMC... los resultados fueron similares.

**Table 2.** Risk for Hydroxychloroquine Retinopathy After Long-Term Use, According to Hydroxychloroquine Dose, in the Primary and Secondary Analyses\*

Hydroxychloroquine Dose per Body Weight	10-Year Cumulative Incidence (95% CI), %	15-Year Cumulative Incidence (95% CI), %	P Value
<b>Primary analysis</b>			
Overall retinopathy			<0.001
≤5 mg/kg per day	1.2 (0.7-2.0)	2.7 (1.5-4.8)	
5-6 mg/kg per day	3.5 (2.0-6.3)	11.4 (4.0-29.9)	
>6 mg/kg per day	5.8 (3.9-8.5)	21.6 (14.6-31.4)	
Moderate/severe retinopathy			<0.001
≤5 mg/kg per day	0.5 (0.2-1.2)	1.1 (0.4-3.2)	
5-6 mg/kg per day	0.9 (0.3-3.0)	2.4 (0.9-6.2)	
>6 mg/kg per day	1.5 (0.8-3.0)	5.9 (2.4-14.1)	
<b>Sensitivity analyses for outcome of overall retinopathy</b>			
Weighted analysis†			
≤5 mg/kg per day	1.3 (0.8-2.2)	2.7 (1.4-4.9)	<0.001
5-6 mg/kg per day	3.1 (1.6-6.0)	10.5 (3.6-28.6)	
>6 mg/kg per day	5.2 (3.2-8.5)	21.5 (13.6-33.0)	
Corrected for misclassification‡			
≤5 mg/kg per day	1.0 (0.6-1.6)	2.2 (1.2-3.9)	<0.001
5-6 mg/kg per day	2.8 (1.6-5.1)	9.3 (3.2-25.4)	
>6 mg/kg per day	4.7 (3.1-6.9)	18.0 (12.0-26.8)	
Secondary dosing definition			
≤5 mg/kg/day	1.7 (1.2-2.5)	4.5 (2.6-7.7)	<0.001
5-6 mg/kg per day	6.4 (3.9-10.4)	20.7 (11.7-35.3)	
>6 mg/kg per day	7.0 (3.5-13.6)	30.1 (17.4-48.7)	
Two-dose comparison			
≤5 mg/kg per day	1.2 (0.7-2.0)	2.7 (1.5-4.8)	<0.001
>5 mg/kg per day	4.8 (3.5-6.6)	17.6 (11.9-25.5)	
Two-dose comparison, secondary dosing definition			
≤5 mg/kg per day	1.7 (1.2-2.5)	4.5 (2.6-7.7)	<0.001
>5 mg/kg per day	6.6 (4.4-9.7)	24.2 (16.1-35.5)	

# RESULTADOS

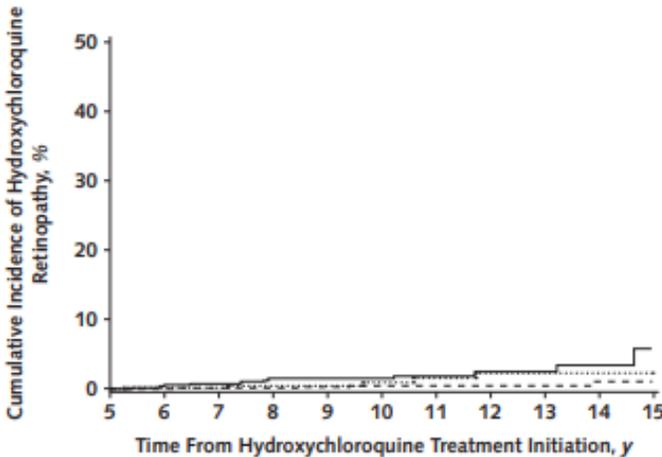
Overall Retinopathy Outcome



At risk, *n*

>6 mg/kg per day	620	579	506	414	336	267	203	152	103	59	21
>5-6 mg/kg per day	532	485	399	319	247	189	141	103	69	41	11
≤5 mg/kg per day	2173	1973	1649	1323	1035	774	581	403	272	151	60

Moderate/Severe Hydroxychloroquine Retinopathy Outcome

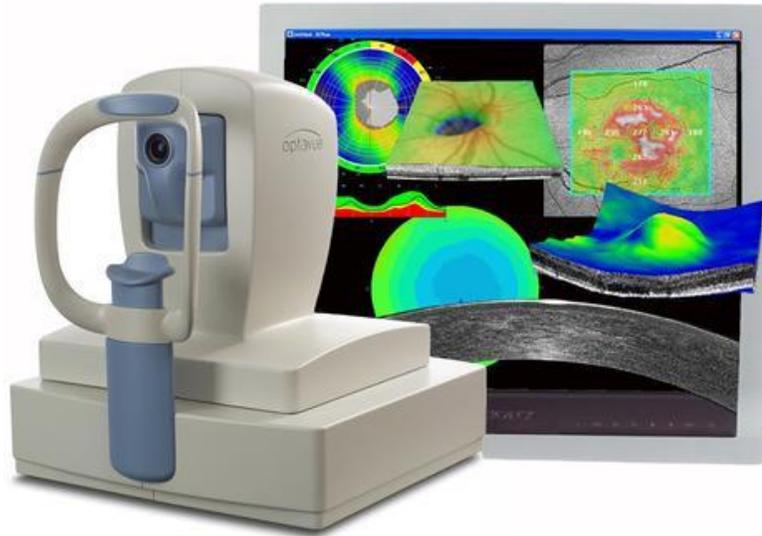


At risk, *n*

>6 mg/kg per day	620	579	506	414	336	267	203	152	103	59	21
>5-6 mg/kg per day	532	485	399	319	247	189	141	103	69	41	11
≤5 mg/kg per day	2173	1973	1649	1323	1035	774	581	403	272	151	60

El riesgo correspondiente en cuanto a casos de retinopatía moderada-severa a los 15 años fue de 1.1%, 2,4% y 5.9% en relación a la dosis.

# CONCLUSIONES



- El riesgo de retinopatía global fue de 8,6% después de 15 años
- La incidencia acumulada de retinopatía tiene una relación directa con la dosificación.
- La mayoría de casos fueron leves, típicamente asintomáticos, mientras que la retinopatía grave en “ojo de buey” fue rara.
- Los pacientes con ERC y de más de 55 años fueron más susceptibles de sufrir toxicidad por hidroxiclороquina.
- Además, tras la disponibilidad de detección con SD-OCT, la mayoría de los casos de retinopatía fueron detectados en la etapa asintomática leve.

*The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE*

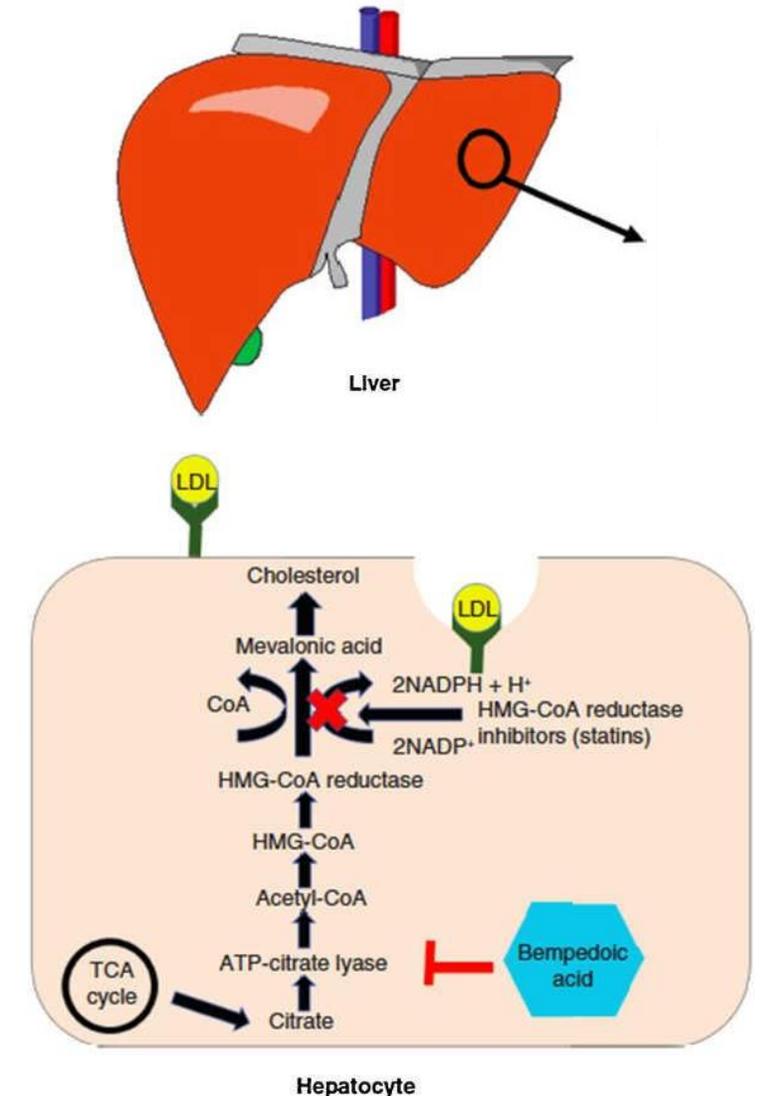
ORIGINAL ARTICLE

## Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients

S.E. Nissen, A.M. Lincoff, D. Brennan, K.K. Ray, D. Mason, J.J.P. Kastelein, P.D. Thompson, P. Libby, L. Cho, J. Plutzky, H.E. Bays, P.M. Moriarty, V. Menon, D.E. Grobbee, M.J. Louie, C.-F. Chen, N. Li, L.A. Bloedon, P. Robinson, M. Horner, W.J. Sasiela, J. McCluskey, D. Davey, P. Fajardo-Campos, P. Petrovic, J. Fedacko, W. Zmuda, Y. Lukyanov, and S.J. Nicholls, for the CLEAR Outcomes Investigators\*

# INTRODUCCIÓN

- Las **estatinas** constituyen el tratamiento hipolipemiante de primera línea, tanto en prevención primaria como secundaria.
- Entre el **7-29%** reportan efectos musculoesqueléticos adversos, lo que limita su uso y dosificación.
- El **ácido bempedoico** reduce la síntesis de colesterol hepático y aumenta el nivel del receptor de LDL, lo que incrementa su eliminación (al igual que las estatinas).
- Es un profármaco que inhibe la **ATP citrato liasa** con activación hepática (no en tejidos periféricos) por lo que reduce el potencial de efectos adversos musculoesqueléticos.
- Reduce el LDL del **17-28%** y en 2020 fue aprobado por la FDA y la AEM.
- Por tanto, se propone el **ensayo CLEAR-OUTCOMES** para determinar los efectos del ácido bempedoico en eventos adversos a nivel CV con imposibilidad para la ingesta de estatinas.



# MATERIAL Y MÉTODOS

- **Ensayo clínico doble ciego, randomizado, controlado con placebo** con inclusión de pacientes de 1250 hospitales en 32 países.
- Se incluyeron pacientes entre 18-85 años que cumplieran cualquiera de los dos criterios: un evento cardiovascular previo (**prevención secundaria**) o datos clínicos y FRCV que los posicionaran en alto riesgo de sufrir un evento cardiovascular (**prevención primaria**).
- Los participantes tuvieron que reportar por escrito **efectos adversos o intolerancia a estatinas** que mejoraran tras la suspensión del tratamiento. Además, fueron informados de los beneficios de las mismas en cuanto a la reducción de ECV, incluyendo reducción de mortalidad.
- El tratamiento con **ezetimiba, fibratos, inhibidores del PCSK9 y otras terapias** hipolipemiantes fue permitido.
- Todos los participantes recibieron **placebo durante cuatro semanas**. Si la adherencia fue menor de un 80% se desestimaron para randomización posterior.
- Se dividieron en dos grupos. Al primer grupo se le administro una dosis diaria de **180 mg de A. bempedoico** y al otro grupo un placebo.
- **A los seis meses**, desde el laboratorio se empezó a notificar al investigador si el nivel de colesterol fue del **25%** o más que el nivel de referencia. En estos pacientes se insistió en medidas dietéticas y tras confirmación posterior del incremento de LDL, el investigador podría ajustar el régimen de reducción de lípidos.

# MATERIAL Y METODOS

## ENDPOINTS

El **end-point primario** fue la composición de 4 eventos cardiovasculares mayores: muerte por causa cardiovascular, IAM no fatal, ACV no fatal o revascularización coronaria evaluado como tiempo hasta el primer evento.

Los **end-points** secundarios incluyeron:

- . 3 eventos cardiovasculares mayores: muerte por causa cardiovascular, IAM no fatal, AC
- . IAM fatal o no fatal.
- . Revascularización coronaria.
- . Muerte por causa cardiovascular.
- . Muerte por cualquier causa.
- . Endpoints adicionales: hospitalización por angina inestable, DM de nueva aparición...



# RESULTADOS

- Se incluyeron **13.970** pacientes entre 2016 y 2019. **6992** fueron asignados al grupo de ácido bempedoico y **6978** al grupo placebo.
- Las características de los pacientes fueron similares en ambos grupos.
- La mediana de LDL fue **139** mg/dL y el colesterol total **223** mg/dL.
- Los pacientes con ERC con FG entre 30-60 fueron el **20%**.

**Table 1. Demographic and Baseline Patient Characteristics in the Intention-to-Treat Population.\***

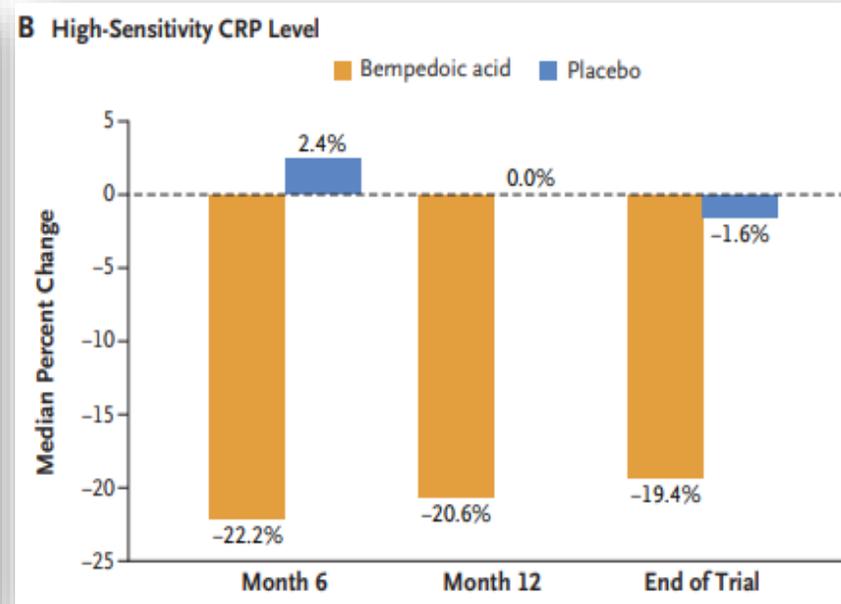
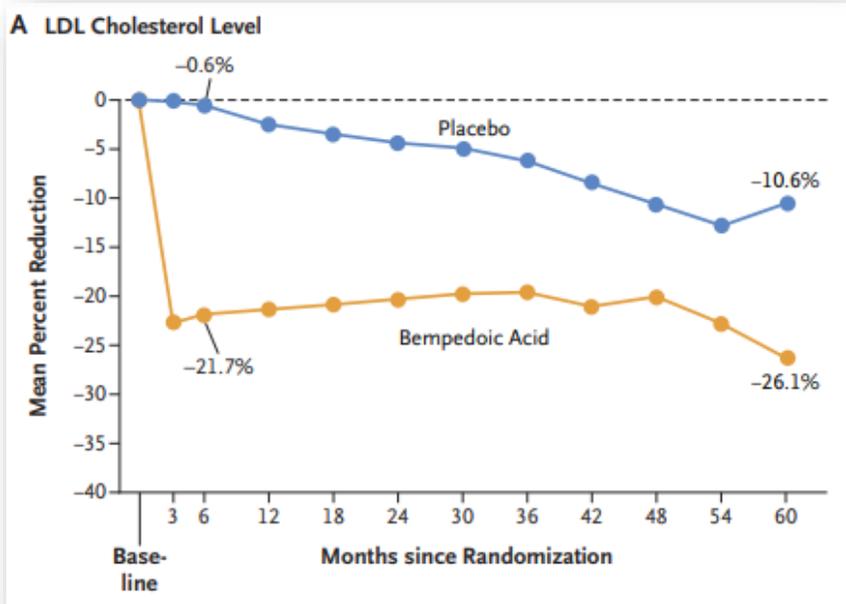
Characteristic	Bempedoic Acid (N = 6992)	Placebo (N = 6978)
<b>Age</b>		
Mean — yr	65.5±9.0	65.5±8.9
Distribution — no. (%)		
<65 yr	2859 (40.9)	2907 (41.7)
≥65 to <75 yr	3070 (43.9)	3027 (43.4)
≥75 yr	1063 (15.2)	1044 (15.0)
Female sex — no. (%)	3361 (48.1)	3379 (48.4)
White race — no. (%)†	6397 (91.5)	6335 (90.8)
Hispanic or Latinx — no. (%)†	1190 (17.0)	1143 (16.4)
Body-mass index‡	29.9±5.2	30.0±5.2
<b>LDL cholesterol</b>		
Mean value — mg/dl	139.0±34.9	139.0±35.2
Distribution — no. (%)		
<130 mg/dl	3074 (44.0)	3089 (44.3)
≥130 to <160 mg/dl	2213 (31.7)	2250 (32.2)
≥160 mg/dl	1705 (24.4)	1639 (23.5)
HDL cholesterol — mg/dl	49.6±13.3	49.4±13.3
Non-HDL cholesterol — mg/dl	173.8±39.5	173.9±40.2
Total cholesterol — mg/dl	223.5±40.6	223.3±41.1
Median triglycerides (IQR) — mg/dl	159.5 (118.0–216.5)	158.5 (118.0–215.0)
Median high-sensitivity CRP (IQR) — mg/liter	2.3 (1.2–4.5)	2.3 (1.2–4.5)
<b>Estimated GFR — no. (%)</b>		
≥90 ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	1216 (17.4)	1233 (17.7)
≥60 to <90 ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	4322 (61.8)	4282 (61.4)
≥30 to <60 ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	1437 (20.6)	1444 (20.7)

# RESULTADOS

- En torno al **70%** precisaban tratamiento por prevención secundaria (**50%** por cardiopatía).
- Únicamente el **22,5%** recibía tratamiento con estatinas y el **11,5%** con ezetimibe.

Cardiovascular risk category — no. (%)		
Primary prevention	2100 (30.0)	2106 (30.2)
Secondary prevention	4892 (70.0)	4872 (69.8)
Coronary artery disease	3574 (51.1)	3536 (50.7)
Peripheral arterial disease	794 (11.4)	830 (11.9)
Cerebrovascular atherosclerotic disease	1027 (14.7)	1040 (14.9)
Glycemic status — no. (%)		
Diabetes§	3144 (45.0)	3229 (46.3)
Inadequately controlled diabetes¶	1356 (19.4)	1369 (19.6)
Statin use — no. (%)		
Ezetimibe use — no. (%)	803 (11.5)	809 (11.6)

# RESULTADOS



- El panel A muestra los cambios porcentuales en el LDL. El nivel basal medio en ambos grupos fue de 139,0 mg/dL. La diferencia en el porcentaje de reducción fue de 15,9 puntos porcentuales a favor del ácido bempedoico.
- El panel B muestra los cambios de línea de base en el nivel de proteína C reactiva (PCR) en varios momentos durante el ensayo. La mediana de PCR inicial fue de 2,3 mg/dL.

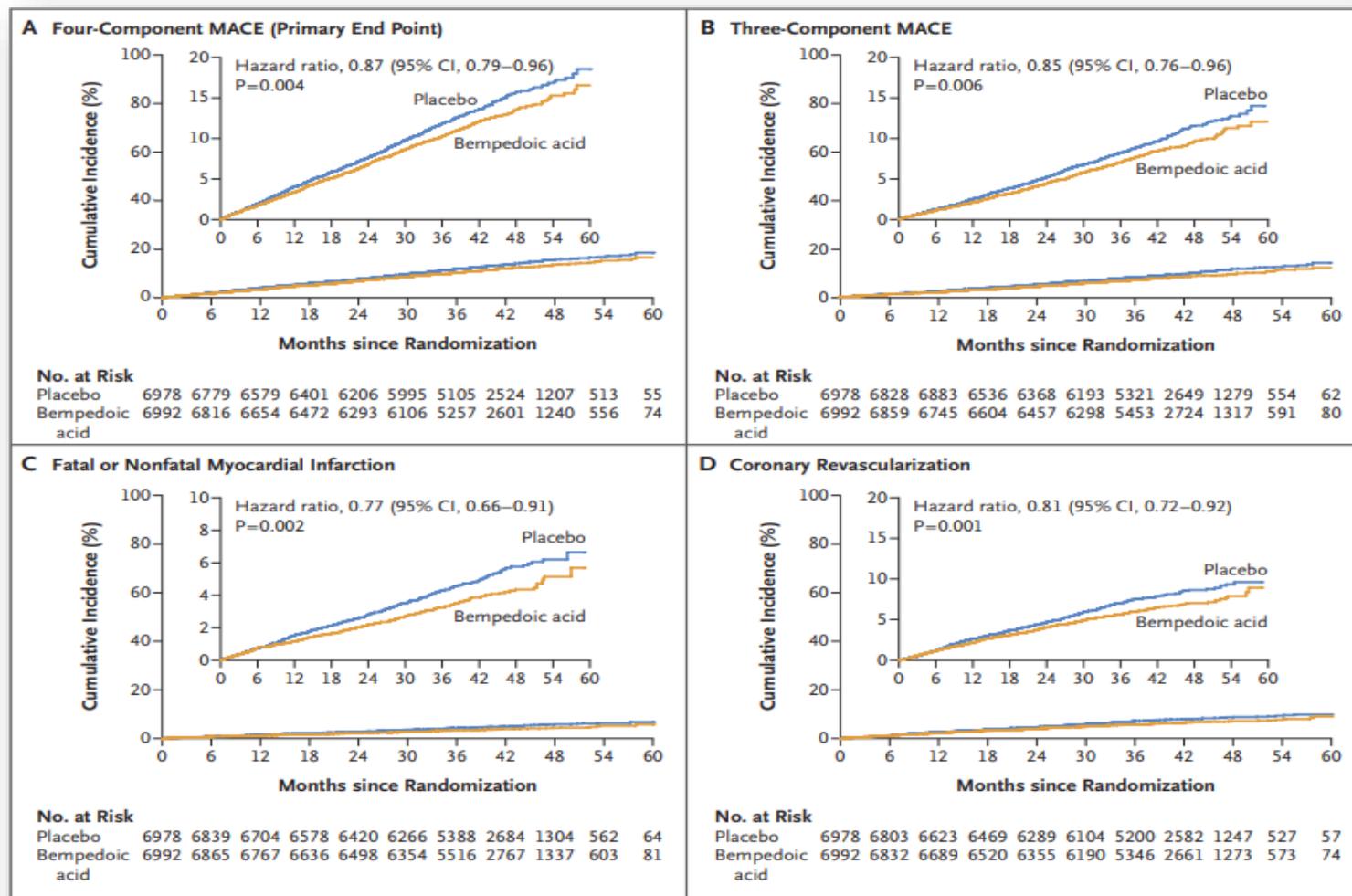
# RESULTADOS

**Table 2. Efficacy End Points in the Intention-to-Treat Population.\***

Outcome	Bempedoic Acid (N = 6992)	Placebo (N = 6978)	Difference (95% CI)*	P Value†
<b>Primary efficacy end point</b>				
Four-component MACE — no. (%)‡	819 (11.7)	927 (13.3)	0.87 (0.79 to 0.96)	0.004
<b>Key secondary efficacy end points</b>				
Three-component MACE — no. (%)§	575 (8.2)	663 (9.5)	0.85 (0.76 to 0.96)	0.006
Fatal or nonfatal myocardial infarction — no. (%)	261 (3.7)	334 (4.8)	0.77 (0.66 to 0.91)	0.002
Coronary revascularization — no. (%)	435 (6.2)	529 (7.6)	0.81 (0.72 to 0.92)	0.001
Fatal or nonfatal stroke — no. (%)	135 (1.9)	158 (2.3)	0.85 (0.67 to 1.07)	0.16
Death from cardiovascular causes — no. (%)	269 (3.8)	257 (3.7)	1.04 (0.88 to 1.24)	
Death from any cause — no. (%)	434 (6.2)	420 (6.0)	1.03 (0.90 to 1.18)	
<b>Additional secondary end points</b>				
Death from any cause, nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, or coronary revascularization — no. (%)	962 (13.8)	1062 (15.2)	0.89 (0.82 to 0.97)	
Five-component MACE — no. (%)¶	831 (11.9)	952 (13.6)	0.86 (0.78 to 0.94)	
Hospitalization for unstable angina — no. (%)	91 (1.3)	137 (2.0)	0.66 (0.50 to 0.86)	
New-onset type 2 diabetes mellitus — no./total no. (%)	429/3848 (11.1)	433/3749 (11.5)	0.95 (0.83 to 1.09)	
<b>Change from baseline in secondary lipid and biomarker efficacy end points</b>				
Mean percent change in mean LDL cholesterol level at 6 mo (95% CI)**	-21.1 (-21.6 to -20.5)	-0.8 (-1.4 to -0.2)	-20.3 (-21.1 to -19.5)	
Median percent change in high-sensitivity CRP level at 6 mo (95% CI)	-22.2 (-23.5 to -20.8)	2.4 (0.0 to 4.2)	-21.6 (-23.7 to -19.6)	
Mean percentage-point change in glycated hemoglobin level at 12 mo in patients with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus (95% CI)**††	-0.04 (-0.12 to 0.03)	-0.01 (-0.09 to 0.06)	-0.03 (-0.14 to 0.08)	

*Endpoint-primario:  
Muerte por causa  
cardiovascular, IAM no fatal,  
ACV no fatal o revascularización  
coronaria evaluado como  
tiempo hasta el primer evento.*

Los pacientes fueron seguidos durante una mediana de 40,6 meses. Se discontinuó el ensayo en 2035 pacientes, 29% en el grupo de A. bempedoico y 31% en el grupo control.



**Figure 2. Cumulative Incidence of Cardiovascular Events.**

Panel A shows the cumulative incidence of a primary end-point event, a four-component composite of major adverse cardiovascular events (MACE), defined as death from cardiovascular causes, nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, or coronary revascularization. Panel B shows the cumulative incidence of a three-component MACE, defined as death from cardiovascular causes, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke (the first key secondary end point). Panel C shows the cumulative incidence of fatal or nonfatal myocardial infarction (the second key secondary end point). Panel D shows the cumulative incidence of coronary revascularization (the third key secondary end point). The definitions of all end points are provided in the Supplementary Appendix. In each panel, the inset shows the same data on an enlarged y axis. The P values were calculated with the use of the log-rank test.

# EFFECTOS ADVERSOS

La incidencia general de eventos adversos y eventos adversos graves no difirió significativamente entre los dos grupos. En cuanto a los hallazgos de laboratorio se objetivó elevación de enzimas hepáticas (4.5% vs. 3,0%) y eventos renales (11,5 % vs 8,6%). Elevaciones enzimas de citolisis >3 veces el límite e hiperuricemia fueron más frecuentes en el grupo tratado con ácido bempedoico.

**Table 3. Investigator-Reported Adverse Events and Laboratory Safety-Related Findings in the Safety Population.<sup>a</sup>**

Event	Bempedoic Acid (N = 7001)	Placebo (N = 6964)
Any adverse event that started or worsened after the first dose of a trial agent — no. (%)	6040 (86.3)	5919 (85.0)
Serious adverse event that started or worsened after the first dose of a trial agent — no. (%)	1767 (25.2)	1733 (24.9)
Adverse event leading to discontinuation of the trial regimen — no. (%)	759 (10.8)	722 (10.4)
Prespecified adverse events of special interest		
Myalgia — no. (%)	393 (5.6)	471 (6.8)
Discontinuation of the trial regimen because of myalgia — no. (%)	124 (1.8)	129 (1.9)
New-onset diabetes in patients without diabetes at baseline — no./total no. (%)	621/3856 (16.1)	640/3740 (17.1)
New-onset diabetes in patients with prediabetes at baseline — no./total no. (%) <sup>†</sup>	569/2918 (19.5)	586/2877 (20.4)
New-onset diabetes in patients with normoglycemia at baseline — no./total no. (%) <sup>†</sup>	52/938 (5.5)	54/863 (6.3)
Worsening hyperglycemia — no./total no. (%) <sup>‡</sup>	713/3145 (22.7)	746/3224 (23.1)
Hypoglycemia — no. (%)	304 (4.3)	267 (3.8)
Metabolic acidosis — no. (%)	13 (0.2)	11 (0.2)
Elevated hepatic-enzyme level — no. (%)	317 (4.5)	209 (3.0)
Renal impairment — no. (%)	802 (11.5)	599 (8.6)
Neurocognitive disorders — no. (%)	58 (0.8)	69 (1.0)
Atrial fibrillation — no. (%)	229 (3.3)	246 (3.5)
Adjudicated tendon rupture — no. (%)	86 (1.2)	66 (0.9)
Tendinopathies — no. (%)	118 (1.7)	128 (1.8)
Malignant conditions — no. (%)	321 (4.6)	341 (4.9)
Other adverse events — no. (%)		
Hyperuricemia	763 (10.9)	393 (5.6)
Gout	215 (3.1)	143 (2.1)
Cholelithiasis	152 (2.2)	81 (1.2)
Laboratory results after 6 mo — mg/dl		
Change from baseline in uric acid level	0.76±1.2	-0.03±1.0
Change from baseline in creatinine level	0.05±0.2	0.01±0.2
Laboratory results after 12 mo		
Change from baseline in glycated hemoglobin level — % <sup>§</sup>	0.04±0.74	0.06±0.70
Abnormal enzyme level at any visit — no. (%)		
Creatine kinase level >5x ULN, single occurrence	45 (0.6)	40 (0.6)
Creatine kinase level >5x ULN, repeated and confirmed	8 (0.1)	8 (0.1)
Creatine kinase level >10x ULN, single occurrence	18 (0.3)	15 (0.2)
Creatine kinase level >10x ULN, repeated and confirmed	2 (<0.1)	4 (0.1)
Alanine aminotransferase level >3x ULN <sup>¶</sup>	83 (1.2)	53 (0.8)
Aspartate aminotransferase level >3x ULN <sup>¶</sup>	80 (1.1)	43 (0.6)

# CONCLUSIONES



- El riesgo de muerte por causas cardiovasculares (end-point primario) fue 13% menor con ácido bempedoico que con placebo, tras 40 meses de seguimiento.
- A los 6 meses, la reducción de LDL fue mayor que en el grupo placebo y el ácido bempedoico redujo el nivel de PCR de alta sensibilidad en comparación con el placebo.
- Los efectos adversos registrados fueron similares en ambos grupos, a excepción de alteraciones hepáticas e hiperuricemia. El reporte de síntomas musculoesqueléticos fue similar en ambos grupos sin diferencias significativas.
- Un factor importante, fue que se partió de pacientes con un nivel medio-alto de colesterol LDL al inicio del estudio. No se estudiaron los efectos del ácido bempedoico sobre los eventos cardiovasculares en poblaciones con niveles más bajos de colesterol LDL y en pacientes que toman dosis terapéuticas convencionales de estatinas.



# Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

[www.elsevier.es/eimc](http://www.elsevier.es/eimc)



Original

## Infección por virus respiratorio sincitial en adultos: diferencias con la gripe

Oscar Losa-Martin<sup>a,b,\*</sup>, Alicia Frisuelos-García<sup>a</sup>, Alberto Delgado-Iribarren<sup>c</sup>,  
María Rosa Martín-deCabo<sup>d</sup>, Oriol Martín-Segarra<sup>c</sup>, Ana Vegas-Serrano<sup>c</sup>, Rafael Hervas-Gomez<sup>c</sup>,  
Leonor Moreno-Nuñez<sup>c</sup>, María Velasco-Arribas<sup>a,c</sup> y Juan E. Losa-García<sup>a,c</sup>

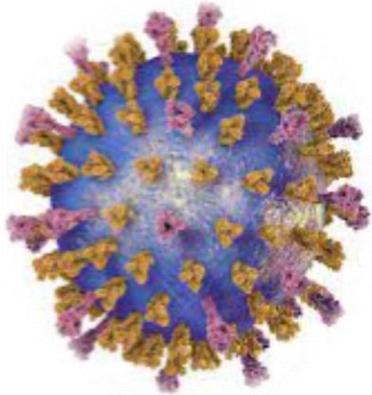
<sup>a</sup> Facultad de Medicina, Universidad Rey Juan Carlos, Madrid, España

<sup>b</sup> Cirugía Plástica Estética y Reparadora, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

<sup>c</sup> Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Alcorcón, Madrid, España

<sup>d</sup> Medicina Familiar y Comunitaria, Centro de Salud Pedro Laín Entralgo, Alcorcón, Madrid, España

# INTRODUCCIÓN



- . El virus respiratorio sincitial (VRS) es conocido por su capacidad para producir enfermedad respiratoria grave en niños y pacientes inmunocomprometidos, aunque su potencial patogénico en adultos es menos conocido. Suele circular en invierno
- . Pertenece a la familia Pneumoviridae, dentro del género Orthopneumovirus<sup>1</sup>. Está formado por ARN.
- . Hasta hace unos años una gran parte de los ingresos ha sido erróneamente atribuida al virus de la gripe, tanto por las similitudes clínicas, la baja sospecha y la carencia de técnicas diagnósticas.
- . Sin embargo, tras la incorporación de las últimas técnicas se ha incrementado el número de diagnósticos por VRS durante las epidemias de gripe.
- . Surge así la necesidad de determinar el verdadero papel del VRS como etiología en los cuadros de infección respiratoria de vías bajas en adultos.
- . El objetivo del presente estudio fue analizar y comparar las características clínico-epidemiológicas y la evolución entre los pacientes infectados por VRS y gripe.

# MATERIAL Y MÉTODOS

- Estudio observacional de cohortes retrospectivo realizado en el Hospital Universitario Fundación Alcorcón (HUFA).
- Pacientes de > 18 años con resultado positivo para VRS y/o gripe desde el 28 de noviembre de 2018 hasta el 24 de marzo de 2019.
- En los casos que presentaron 2 muestras positivas a lo largo de la temporada se optó por contabilizar únicamente la primera de ellas.
- Se excluyeron casos de coinfección.
- Se agruparon en 2 cohortes independientes de VRS y gripe.
- La técnica empleada para las muestras respiratorias fue el test Cobas Liat PCR System (Influenza A/B y VRS).

# MATERIAL Y MÉTODOS



- Todos los datos fueron obtenidos a través de la HC electrónica del HUFA (plataforma Selene y Horus).
- La información del proceso fue recogida en sentido prospectivo, desde el comienzo de los síntomas respiratorios del paciente hasta la fecha de alta hospitalaria o exitus. Se obtuvieron diferentes variables.
- El análisis estadístico se realizó con el programa **SPSS Statistics** (versión 25.0). Para evaluar la asociación entre datos categóricos se empleó la **X<sup>2</sup> de Pearson**, así como la **prueba exacta de Fisher**, mientras que la **t de Student** se utilizó para los datos continuos.
- Se realizaron análisis de **regresión logística multivariante** para establecer qué factores se asociaron de forma independiente con la infección por VRS.
- Se consideró un valor de **p < 0,05** como estadísticamente significativo.

# RESULTADOS

El 99,3% fueron muestras del tracto respiratorio superior.

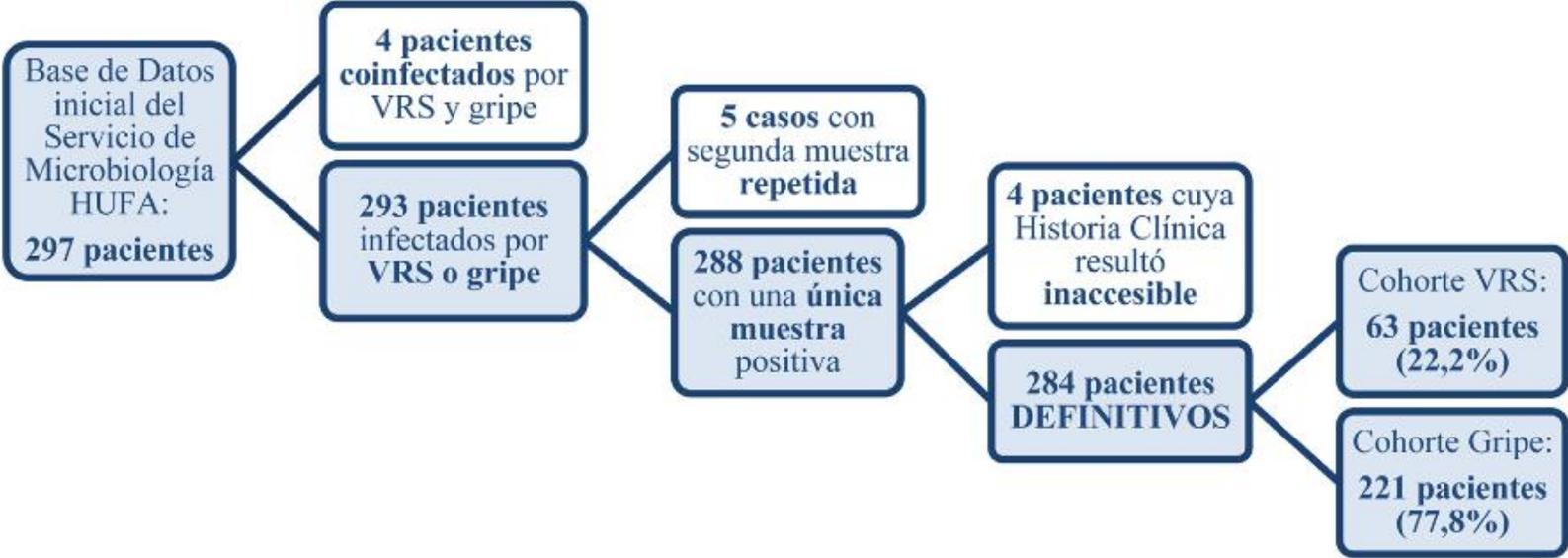


Figura 1. Diagrama de flujo de los pacientes incluidos en la comparación entre VRS y gripe.

# RESULTADOS

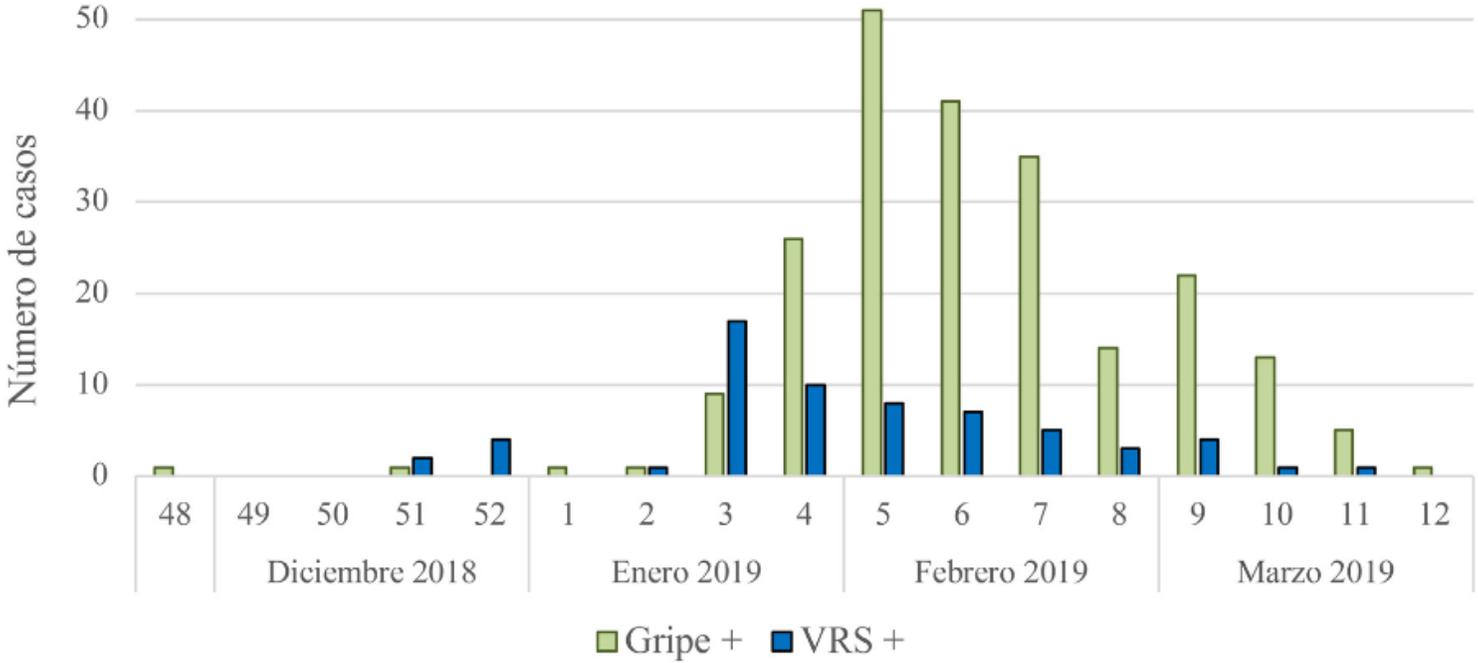


Figura 2. Distribución cronológica semanal de los casos positivos para VRS y gripe.

\*\*VRS circula preferentemente en los meses de invierno con una anticipación de 2 semanas en su onda epidemiológica con respecto a la de la gripe, resultado en concordancia con otros estudios. Pico máximo de VRS en la 3ª semana de enero. Gripe 1ª semana febrero.

# RESULTADOS

**Tabla 1**

Características epidemiológicas y situación basal de los pacientes del estudio y su comparación entre casos con gripe y con VRS

Característica (n <sup>a</sup> )	Total, n (%)	Gripe+, n (%)	VRS+, n (%)	Valor de p
Edad ≥ 75 años (284)	142 (50)	111 (50,2)	31 (49,2)	0,886
Sexo masculino (284)	164 (57,7)	129 (58,4%)	35 (55,6%)	0,690
Obesidad (284)	60 (21,1)	48 (21,7)	12 (19)	0,647
Fumador o exfumador (246)	132 (53,7)	103 (54,5)	29 (50,9)	0,631
Vacunación neumococo (278)	179 (64,4)	138 (63,6)	41 (67,2)	0,602
Vacunación gripe (278)	149 (53,6)	114 (52,5)	35 (57,4)	0,503
Institucionalizado (284)	29 (10,2)	19 (8,6)	10 (15,9)	0,092
Dependencia para ABVD (284)	51 (18,0)	31 (14)	20 (31,7)	0,001
Infección nosocomial (284)	24 (8,5)	21 (9,5)	3 (4,8)	0,233
Índice de Charlson ≥ 3 (284)	109 (38,4)	85 (38,5)	24 (38,1)	0,958
Cardiopatía no isquémica (284)	101 (35,6)	73 (33)	28 (44,4)	0,095
Asma (284)	27 (9,5)	22 (10)	5 (7,9)	0,630
EPOC (284)	59 (20,8)	46 (20,8)	13 (20,6)	0,975
Enfermedad renal (284)	59 (20,8)	46 (20,8)	13 (20,6)	0,975
Infección por VIH (284)	7 (2,5)	6 (2,7)	1 (1,6)	1,000
Neoplasia (284)	47 (16,5)	35 (15,8)	12 (19)	0,545
Inmunosupresión (284)	52 (18,3)	36 (16,3)	16 (25,4)	0,099
Uso de corticoides sistémicos	13 (4,6)	7 (3,2)	6 (9,5)	0,044
Otros inmunosupresores	11 (3,9)	9 (4,1)	2 (3,2)	1,000
Quimioterapia	19 (6,7)	14 (6,3)	5 (7,9)	0,581
Trasplante órgano sólido	1 (0,4)	0 (0)	1 (1,6)	0,222
Trasplante de progenitores hematopoyéticos	2 (0,7)	2 (0,9)	0 (0)	1,000
Inmunodeficiencia	3 (1,1)	2 (0,9)	1 (1,6)	0,530
Citopenia por neoplasia hematológica	3 (1,1)	2 (0,9)	1 (1,6)	0,530

ABVD: actividades básicas de la vida diaria; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

<sup>a</sup> Número de pacientes en los que fue posible obtener el resultado de esta variable.

- No presentaron diferencias relevantes en la distribución de la mayoría de características.
- Como excepción, VRS fue más frecuente en el grupo de institucionalizados, cardiopatía no isquémica e inmunosupresión.
- De manera significativa, la dependencia para ABVD y el tratamiento crónico con esteroides fue más frecuente en VRS.
- La transmisión nosocomial fue más frecuente en gripe.

# RESULTADOS

**Tabla 2**  
Manifestaciones clínicas y pruebas complementarias de los pacientes del estudio y su comparación entre casos con gripe y con VRS

Clínica o prueba complementaria (n <sup>a</sup> )	Total, n (%)	Gripe+, n (%)	VRS+, n (%)	valor de p
Rinorrea (283)	52 (18,4)	42 (19)	10 (16,1)	0,605
Congestión nasal (283)	36 (12,7)	30 (13,6)	6 (9,7)	0,416
Conjuntivitis (283)	1 (0,4)	1 (0,5)	0 (0)	1,000
Odinofagia (283)	26 (9,2)	22 (10)	4 (6,5)	0,399
Disnea (283)	175 (61,8)	132 (59,7)	43 (69,4)	0,168
Tos (283)	244 (86,2)	191 (86,4)	53 (85,5)	0,849
Expectoración (283)	159 (56,2)	125 (56,6)	34 (54,8)	0,809
Hemoptisis (283)	4 (1,4)	3 (1,4)	1 (1,6)	1,000
Mialgias (283)	33 (11,7)	29 (13,1)	4 (6,5)	0,148
Altralgias (283)	15 (5,3)	12 (5,4)	3 (4,8)	1,000
Astenia (283)	53 (18,7)	44 (19,9)	9 (14,5)	0,336
Cefalea (283)	17 (6)	13 (5,9)	4 (6,5)	0,771
Hiporexia (283)	14 (4,9)	10 (4,5)	4 (6,5)	0,515
Náuseas/vómitos (283)	18 (6,4)	14 (6,3)	4 (6,5)	1,000
Diarrea (283)	20 (7,1)	19 (8,6)	1 (1,6)	0,088
Fiebre (284)	140 (49,3)	117 (52,9)	23 (36,5)	0,021
Taquipnea (270)	96 (35,6)	77 (36,5)	19 (32,2)	0,543
Disminución nivel de conciencia (282)	9 (3,2)	6 (2,7)	3 (4,8)	0,423
Sibilancias (277)	100 (36,1)	78 (36,1)	22 (36,1)	0,995
Roncus (277)	101 (36,5)	71 (32,9)	30 (49,2)	0,019
Hipoventilación (277)	85 (30,7)	63 (31,9)	16 (26,2)	0,393
Crepitantes (277)	77 (27,8)	61 (28,2)	16 (26,2)	0,757
Saturación de oxígeno $\leq$ 85% (251)	54 (19)	41 (18,6)	13 (20,6)	0,710
Leucocitosis $\geq$ 11.000 células/ $\mu$ l (284)	71 (25)	45 (20,4)	26 (41,3)	0,001
Proteína C reactiva $\geq$ 100 mg/l (284)	103 (36,3)	75 (33,9)	28 (44,4)	0,126
Petición de radiografía de tórax (284)	276 (97,2)	216 (97,7)	60 (95,2)	0,382
Infiltrados en radiografía de tórax (284)	63 (22,2)	48 (21,7)	15 (23,8)	0,725
Clínica durante $\geq$ 7 días hasta diagnóstico microbiológico por PCR (284)	52 (18,3)	34 (15,4)	18 (28,6)	0,017

PCR: reacción en cadena de la polimerasa.

<sup>a</sup> Número de pacientes en los que fue posible obtener el resultado de esta variable.

- Comparando grupos, en VRS la fiebre (36,5% vs 52,9% p=0,02) la diarrea (1,6% vs 8,6% p=0,09) y las mialgias (6,5% vs 13,1% p=0,15) fueron menos frecuentes.
- La disnea (69,4% vs 59,7% p=0,16) y el broncoespasmo (49,2% vs 32,9% p=0,02) fueron más frecuentes en VRS.
- La leucocitosis y el nº d de días de clínica fueron significativamente mayores en VRS.

# RESULTADOS

**Tabla 3**  
Tratamiento, complicaciones y evolución de los pacientes del estudio y su comparación entre casos con gripe y con VRS

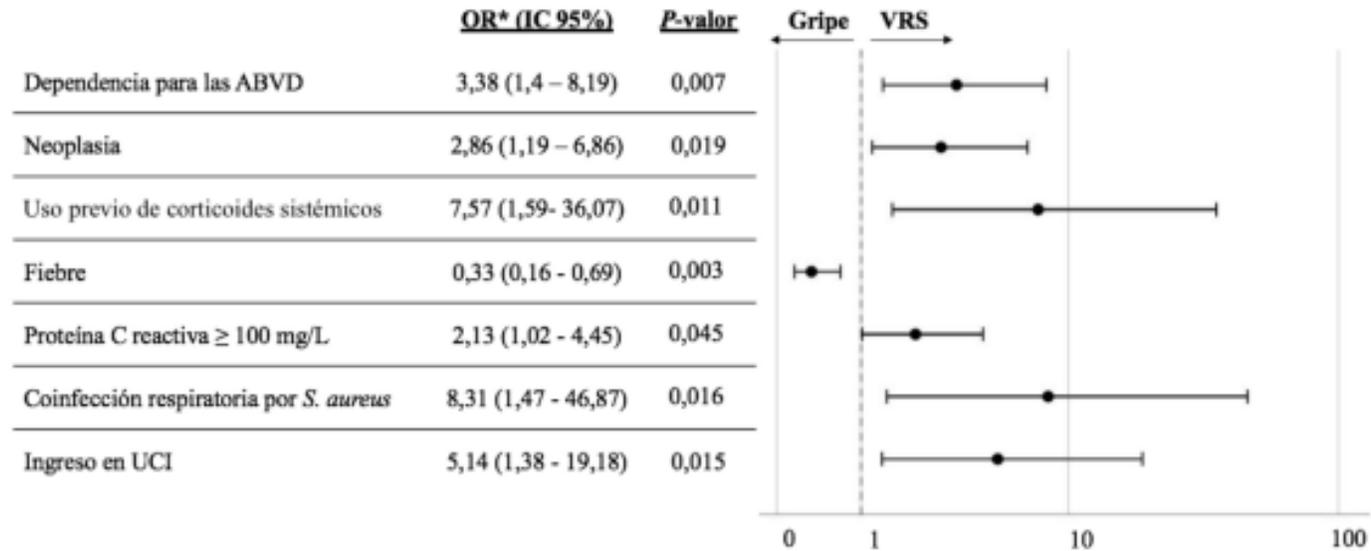
Tratamiento o complicación (n <sup>a</sup> )	Total, n (%)	Gripe+, n (%)	VRS+, n (%)	valor de p
Ingreso hospitalario (284)	247 (87)	192 (86,9)	55 (87,3)	0,930
Tratamiento con antibióticos (275)	244 (88,7)	185 (86,9)	59 (95,2)	0,069
Tratamiento con broncodilatadores (284)	231 (81,3)	176 (79,6)	55 (87,3)	0,168
Tratamiento con corticoides inhalados (284)	145 (51,1)	112 (50,7)	33 (52,4)	0,812
Tratamiento con corticoides sistémicos (284)	171 (60,2)	134 (60,6)	37 (58,7)	0,785
Coinfección respiratoria (284)	35 (12,3)	23 (10,4)	12 (19)	0,066
<i>Staphylococcus aureus</i>	7 (2,5)	3 (1,4)	4 (6,3)	0,045
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	10 (3,5)	6 (2,7)	4 (6,3)	0,236
<i>Haemophilus influenzae</i>	10 (3,5)	6 (2,7)	4 (6,3)	0,236
Neumonía (283)	62 (21,9)	46 (20,8)	16 (25,8)	0,401
Insuficiencia respiratoria (282)	128 (45,4)	95 (43,2)	33 (53,2)	0,161
Reagudización EPOC (284)	57 (20,1)	45 (20,4)	12 (19)	0,818
Reagudización asmática (284)	25 (8,8)	20 (9)	5 (7,9)	0,783
Insuficiencia cardíaca (284)	51 (18)	37 (16,7)	14 (22,2)	0,317
Daño miocárdico agudo (284)	12 (4,2)	11 (5)	1 (1,6)	0,475
Arritmia (284)	23 (8,1)	20 (9)	3 (4,8)	0,271
Descompensación diabética (284)	26 (9,2)	17 (7,7)	9 (14,3)	0,109
Deterioro de la función renal (284)	49 (17,3)	38 (17,2)	11 (17,5)	0,961
Insuficiencia hepática (284)	3 (1,1)	2 (0,9)	1 (1,6)	0,530
Ictus (284)	2 (0,7)	2 (0,9)	0 (0)	1,000
Ingreso en UCI (284)	13 (4,6)	7 (3,2)	6 (9,5)	0,044
Necesidad de VMNI o VMI (284)	15 (5,3)	9 (4,1)	6 (9,5)	0,109
Estancia $\geq$ 7 días (284)	99 (34,9)	74 (33,5)	25 (39,7)	0,362
Exitus (284)	14 (4,9)	13 (5,9)	1 (1,6)	0,318

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; UCI: unidad de cuidados intensivos; VMNI: ventilación mecánica no invasiva; VMI: ventilación mecánica invasiva.

<sup>a</sup> Número de pacientes en los que fue posible recoger esta variable.

- Las tasas de coinfección fueron de 19% para VRS y 10,4% para gripe.
- En VRS fue más frec. la coinfección por *S. aureus* (6,3% vs 2,7% p=0,04).
- Además, en VRS hubo mayor prevalencia de insuficiencia respiratoria, necesidad de VMNI e ingresos en UCI.
- No se objetivaron diferencias entre días de hospitalización ni mortalidad.

# RESULTADOS



Modelo de regresión logística multivariante. Factores asociados de forma independiente con la infección por VRS en comparación con la gripe. *Odds ratio* ajustada por sexo, edad, vacunación, comorbilidades, tratamiento y complicaciones.

# CONCLUSIONES



- . En población adulta existe escasa bibliografía sobre el comportamiento de VRS.
- . Aunque no existen diferencias significativas, VRS afectó con mayor frecuencia a pacientes inmunodeprimidos y con cardiopatía isquémica, además de pacientes frágiles e institucionalizados. Además, las tasas de coinfección fueron mayores (a destacar *S. aureus*) y precisaron de ingreso en UCI y VMNI en un mayor número de casos.
- . Estos datos ponen de manifiesto la relevancia del VRS como entidad y la necesidad de establecer nuevas medidas preventivas y terapéuticas.

¡MUCHAS GRACIAS!

