



SESIÓN BIBLIOGRÁFICA

ESMERALDA PALMIER PELÁEZ

COMPLEJO ASISTENCIAL UNIVERSITARIO DE LEÓN



ELSEVIER

Revista Clínica Española

www.elsevier.es/rce



ORIGINAL

Impacto de la diabetes, la desnutrición y la sarcopenia en el pronóstico de los pacientes hospitalizados en Medicina Interna



T.F. Galeano-Fernández, J. Carretero-Gómez*, A.S. Vidal-Ríos, G.M. García-García, C. García-Carrasco, F.J. Monreal-Periañez, P. González-González, S. Córdoba-Bueno, A. Pijierro-Amador y J.C. Arévalo-Lorido

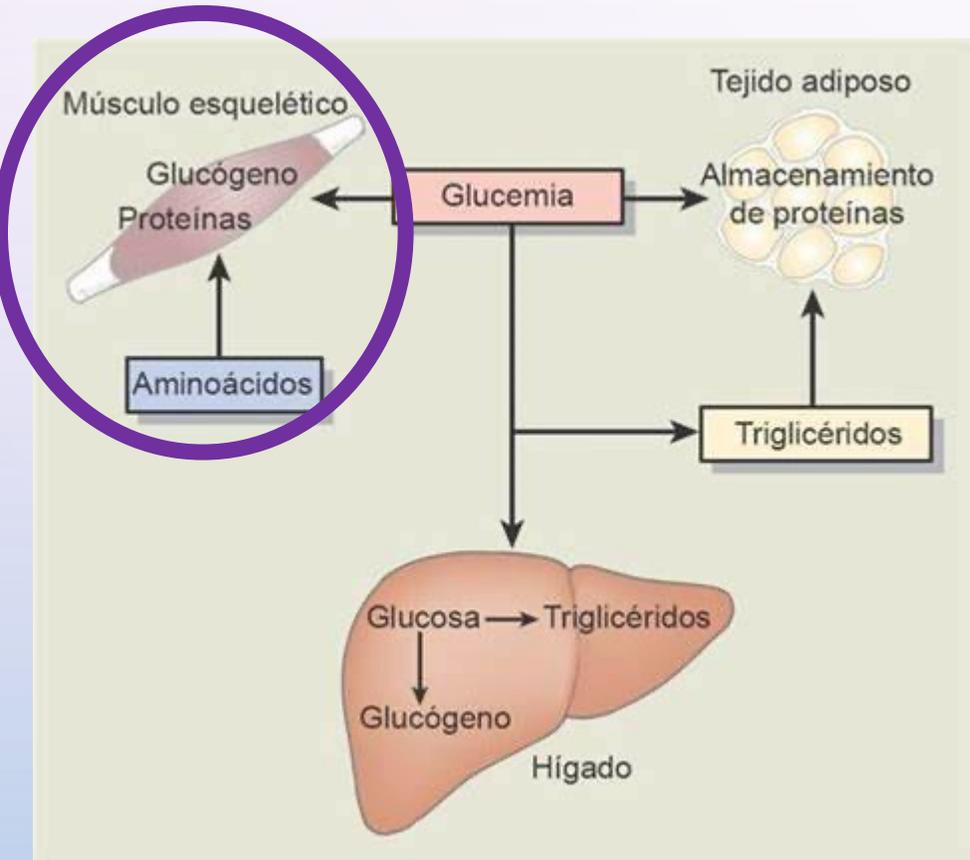
Departamento de Medicina Interna, Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz, Badajoz, España

Recibido el 25 de abril de 2023; aceptado el 24 de julio de 2023

Disponible en Internet el 27 de septiembre de 2023

Desnutrición relacionada con la enfermedad (DRE) es el resultado de una inadecuada ingesta de nutrientes así como de la respuesta inflamatoria sistémica asociada a ciertas enfermedades.

- Afecta **23,7%** pacientes hospitalizados **M. Interna** →
 - Al 46% de los >80 años
 - 1/3 pacientes con DM tipo 2



2019, Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM)

Criterios fenotípicos

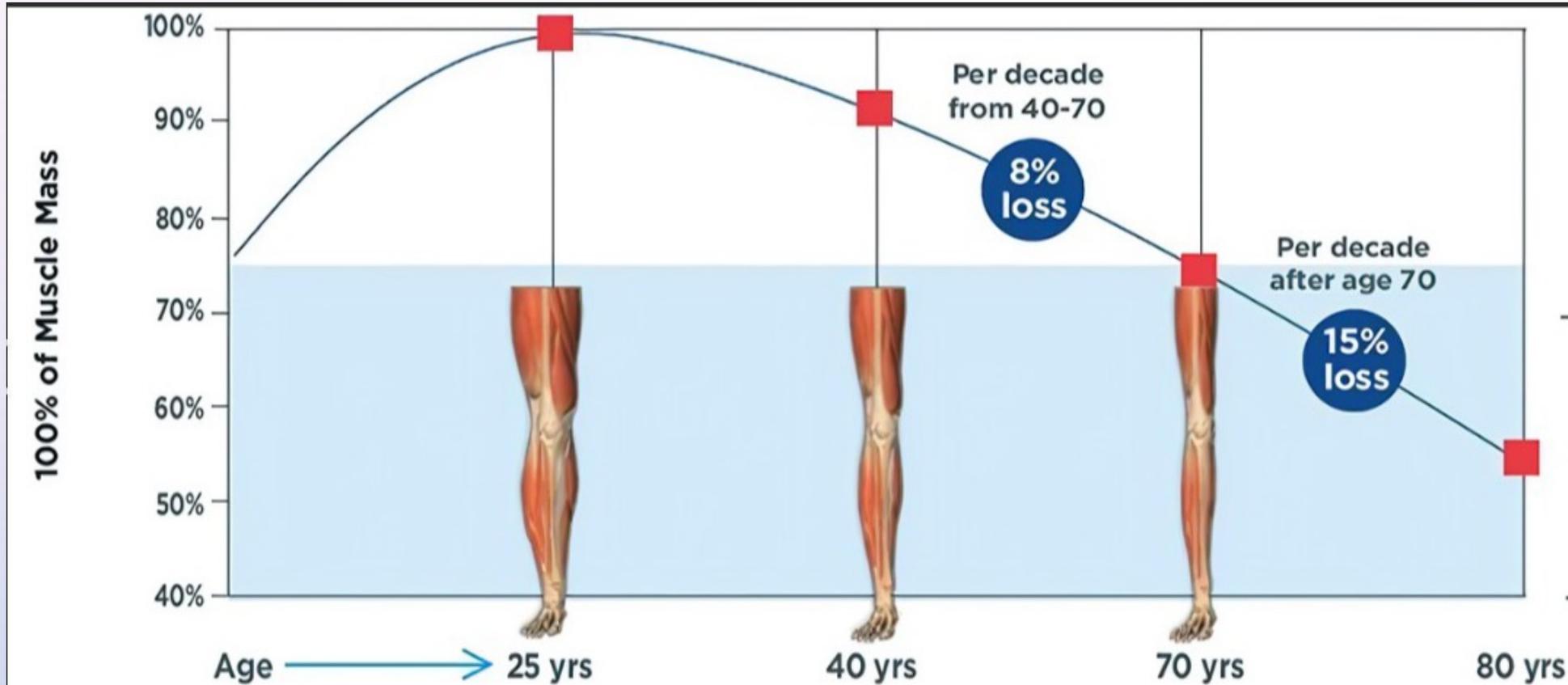
- Pérdida involuntaria de peso
- Bajo índice de masa corporal
- Disminución de la masa o función muscular

Criterios etiológicos

- Disminución de la ingesta/asimilación de alimentos
- Carga inflamatoria (proceso agudo/crónico)

SARCOPENIA

- Prevalencia en adultos 8-36%
- En DM tipo 2 el riesgo de desarrollarla aumenta hasta un 59%
- DM tipo 2 + sarcopenia prevalencia 8,2%-15,1%



Medirla: presencia de sarcopenia mediante el test de screening (SARC-F) y la fuerza mediante dinamometría de mano.

Estudio observacional de cohortes retrospectivo, unicéntrico (Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz). 619 pacientes ingresados en Medicina Interna. Mayo-Octubre de 2021.

Criterios de Inclusión

- Mayores de 18 años
- Consentimiento informado

Criterio de exclusión

- DM tipo 1
- Imposibilidad de realizar test iniciales en primeras 24hr

1° día ingreso

- 1. Cuestionario de Desnutrición:** Mini-Nutricional Assesment-Form (MNA-SF)
- 2. Cuestionario de Sarcopenia** (SARC-F) [>4 puntos: Sarcopenia]
- 3. Dinamometría de mano** [<27kg hombres; <16Kg mujeres: Sarcopenia]

Estudio observacional de cohortes retrospectivo, unicéntrico (Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz). 619 pacientes ingresados en Medicina Interna.

Criterios de Inclusión

- Mayores de 18 años
- Consentimiento informado

Criterio de exclusión

- DM tipo 1
- Imposibilidad de realizar test iniciales en primeras 24hr

1º día ingreso

Alta

- Variables antropométricas: Edad, sexo, IMC
- Antecedentes médicos
- Comorbilidad (I. Charlson)
- Datos de laboratorio

- Datos diagnóstico principal al alta
- Mortalidad intrahospitalaria
- Situación vital al alta
- Reingresos durante 120 días

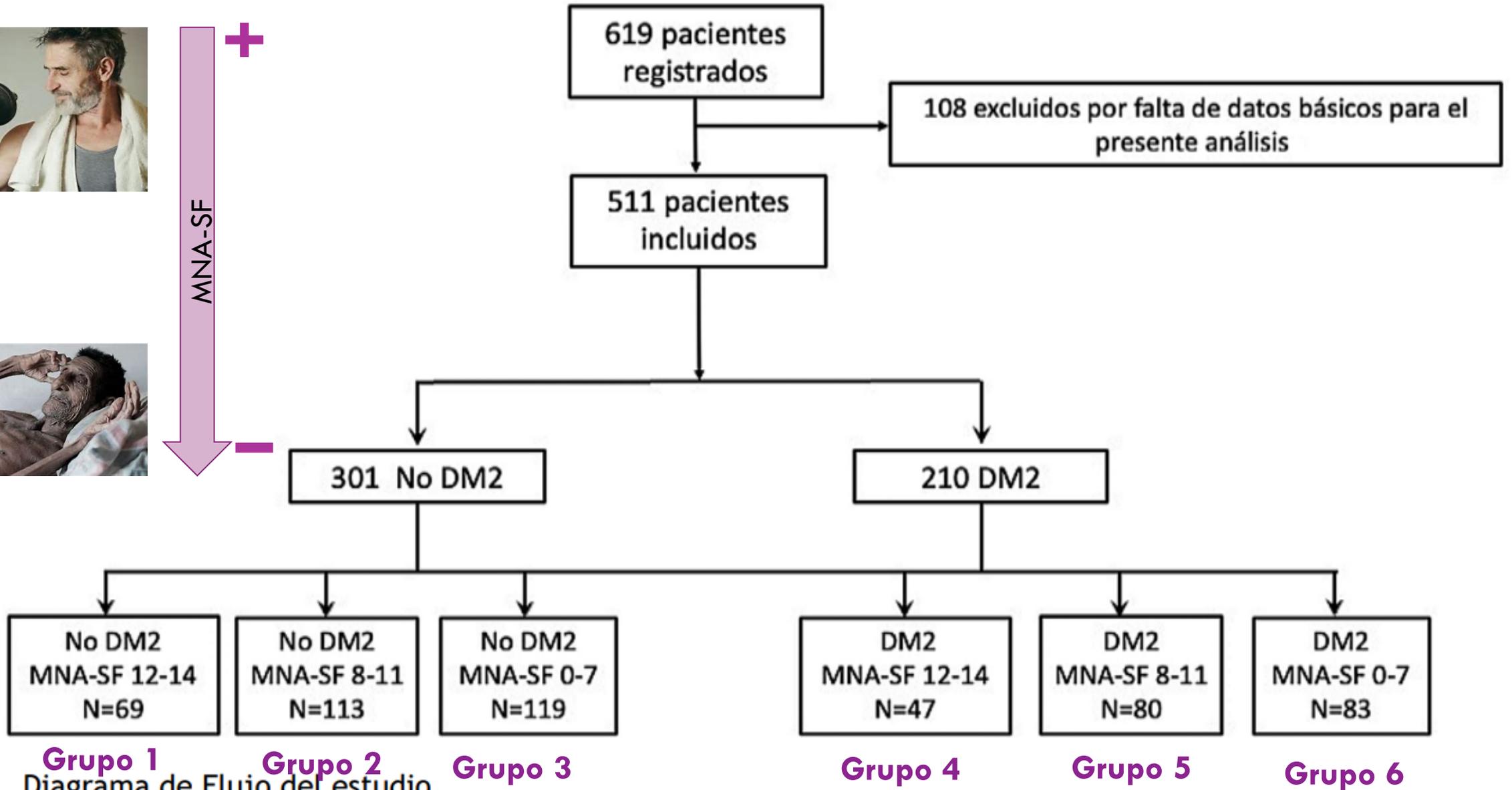


Figura 1 Diagrama de Flujo del estudio

DM2: Diabetes mellitus tipo 2; MNA-SF: *Mini Nutritional Assessment Short Form*.



OBJETIVO PRIMARIO

- Observar las diferencias en términos de prevalencia del estado nutricional entre pacientes con y sin DM2, atendiendo además a su situación de sarcopenia y de fragilidad.

OBJETIVO SECUNDARIO

- Observar si existen diferencias en el pronóstico en cada uno de los grupos preespecificados, considerando de un lado la mortalidad intrahospitalaria y de otro la mortalidad o reingreso a 120 días del ingreso índice
- 

Tabla 1 Datos epidemiológicos, clínicos y analíticos en pacientes con/sin diabetes según el grado de desnutrición

Variable	Pacientes sin diabetes mellitus			Pacientes con diabetes mellitus			p
	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4	Grupo 5	Grupo 6	
N.º	69	113	119	47	80	83	
Edad (años)	74 (12,7)	76,5 (20,5)	79 (17,5)	76 (17)	81 (12)	82 (11,5)	< 0,00
Sexo (hombre)	43 (61,4)	49 (43,4)	54 (45,4)	30 (63,8)	38 (47,5)	38 (45,8)	0,05
IMC (kg/m ²)	27 (6,8)	24,6 (7,2)	22,4 (8,4)	28,2 (7,2)	26,3 (7,9)	22,2 (6,4)	< 0,00
Hipertensión arterial	50 (71,4)	63 (56,2)	76 (63,8)	43 (91,5)	74 (92,5)	72 (86,7)	0,0001
Dislipidemia	34 (48,6)	45 (40,2)	43 (36,1)	40 (85,1)	58 (72,5)	60 (72,3)	0,0001
Alcoholismo	11 (15,7)	15 (13,4)	5 (4,2)	9 (19,1)	6 (7,5)	6 (7,2)	0,01
Disfagia	3 (4,3)	10 (8,9)	16 (13,4)	1 (2,1)	5 (6,2)	14 (16,9)	0,01
Insuficiencia cardíaca	14 (20)	24 (21,4)	26 (21,8)	23 (48,9)	38 (47,5)	18 (21,7)	0,0001
Enfermedad renal crónica	10 (14,3)	26 (23,2)	21 (17,6)	17 (36,2)	20 (25)	23 (27,7)	0,05
Enfermedad cerebrovascular	25 (35,7)	27 (24,1)	27 (22,7)	28 (59,6)	31 (38,7)	32 (38,5)	0,0001
Neoplasia	15 (21,4)	22 (19,6)	28 (23,5)	6 (12,8)	15 (18,7)	21 (25,3)	0,59
Vive en residencia	2 (2,9)	10 (8,8)	20 (16,8)	1 (2,1)	11 (13,7)	23 (27,7)	0,0001
Úlcera por presión	4 (5,7)	10 (8,8)	20 (16,8)	1 (2,1)	11 (13,7)	23 (27,7)	0,0001
Sarcopenia (SARC-F)	17 (24,3)	51 (45,1)	82 (68,9)	18 (38,3)	44 (55)	72 (86,7)	0,0001
Sarcopenia (dinamometría)	52 (75,4)	83 (82,2)	82 (95,3)	40 (90,0)	67 (90,5)	60 (96,8)	0,0003
	N = 69	N = 101	N = 86	N = 44	N = 74	N = 62	
Dinamometría cuantificada (kg)	14,2 (12)	13 (9)	9 (11,2)	12,8 (8,8)	11,9 (9,3)	7,7 (7,9)	< 0,00
Transferrina (mg/dl)	216,8 (60,4)	191,2 (53)	170 (61,1)	211,8 (62,7)	195,7 (63,7)	168,9 (63,4)	0,0001
Albúmina (g/dl)	3,8 [0,6]	3,7 [0,5]	3,4 [0,7]	3,8 [0,4]	3,7 [0,6]	3,3 [0,6]	< 0,001
Colesterol (mg/dl)	145,4 [54]	144,7 [36,2]	143 [48,6]	144,3 [41,6]	141,5 [39,1]	153,7 [111,7]	0,93
Proteína C reactiva (mg/l)	16,8 (63,0)	49,3 (96,6)	41,6 (147,3)	22,5 (70,1)	36,9 (97,8)	51,8 (89,6)	0,12
IPA	39 (14,9)	13,3 (29,6)	13,7 (46,9)	5,8 (20,6)	9,7 (33,8)	16,3 (30,6)	0,008
Linfocitos (mm ³)	1,3 (1,1)	1,5 (1,1)	1,2 (1,1)	1,5 (1)	1,4 (1)	1,4 (1)	0,65
Hemoglobina (g/dl)	12,9 (3,1)	12,2 (3,2)	11,9 (3)	11,6 (3,1)	11,5 (3,3)	11,2 (2,4)	0,0002
HbA1c (%)	5,6 (0,3)	5,4 (0,7)	5,5 (0,4)	6,4 (1,7)	6,8 (1,6)	6,5 (1,4)	< 0,00
Mortalidad intrahospitalaria (n/%)	4 (5,8)	7 (6,2)	11 (9,2)	1 (2,1)	7 (8,7)	2 (2,4)	0,29
Mortalidad a 3 meses (n/%)	10 (14,5)	10 (8,8)	19 (15,9)	5 (10,6)	8 (10)	19 (22,9)	0,07

511 pacientes

- Edad media 75,2 años
- Varones 49%
- 210 (41,1%) tenían DM2
- **Desnutrición en DM2 39,5% vs no-DM2 39,4%**
- **Sarcopenia**
 - **SARC-F: en DM2 63,8% vs no-DM2 49,5% (p=0,002)**
 - **Dinamometría: en DM2 79,5% vs no-DM2 71,3% (p=0,01)**

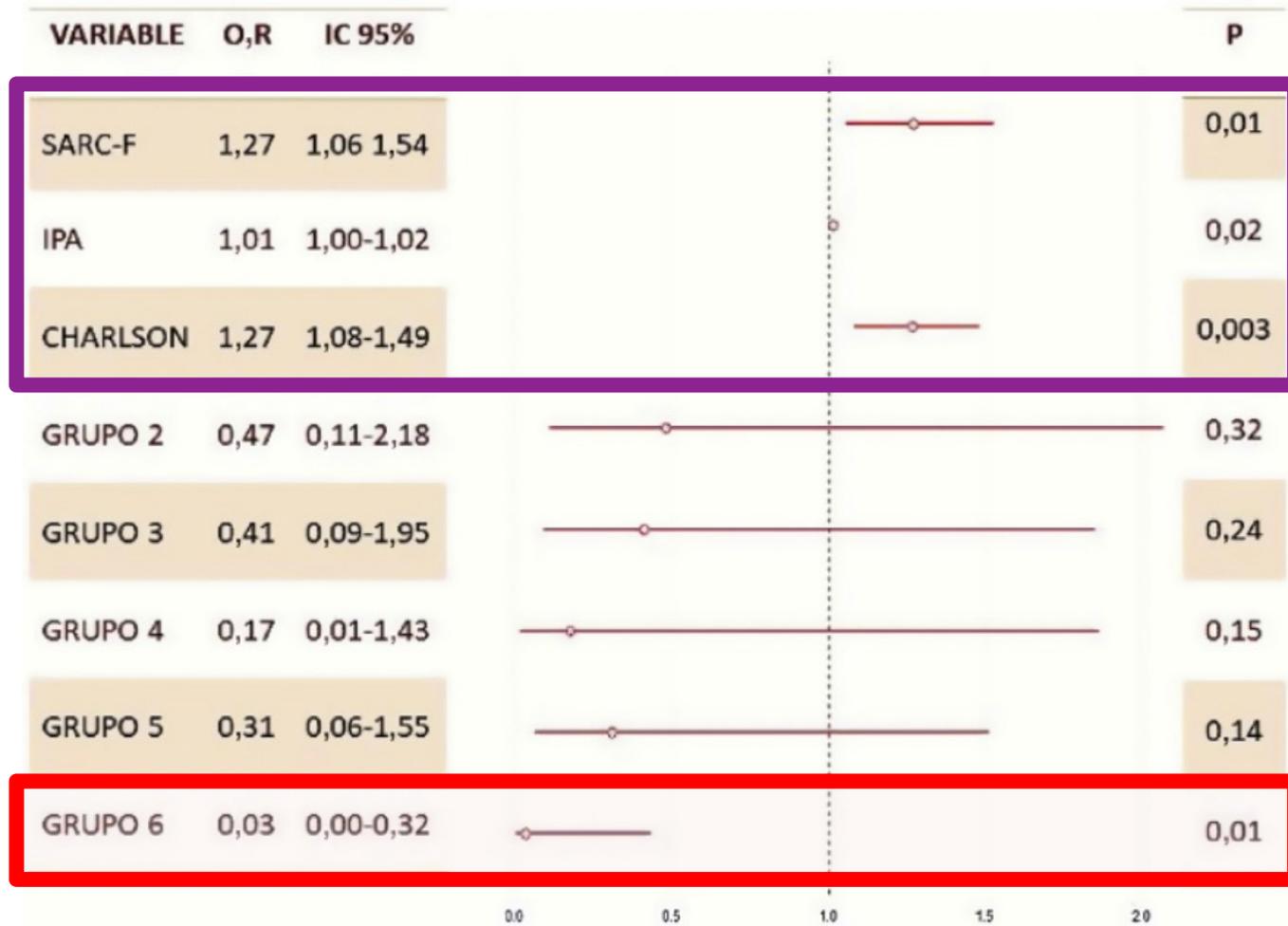
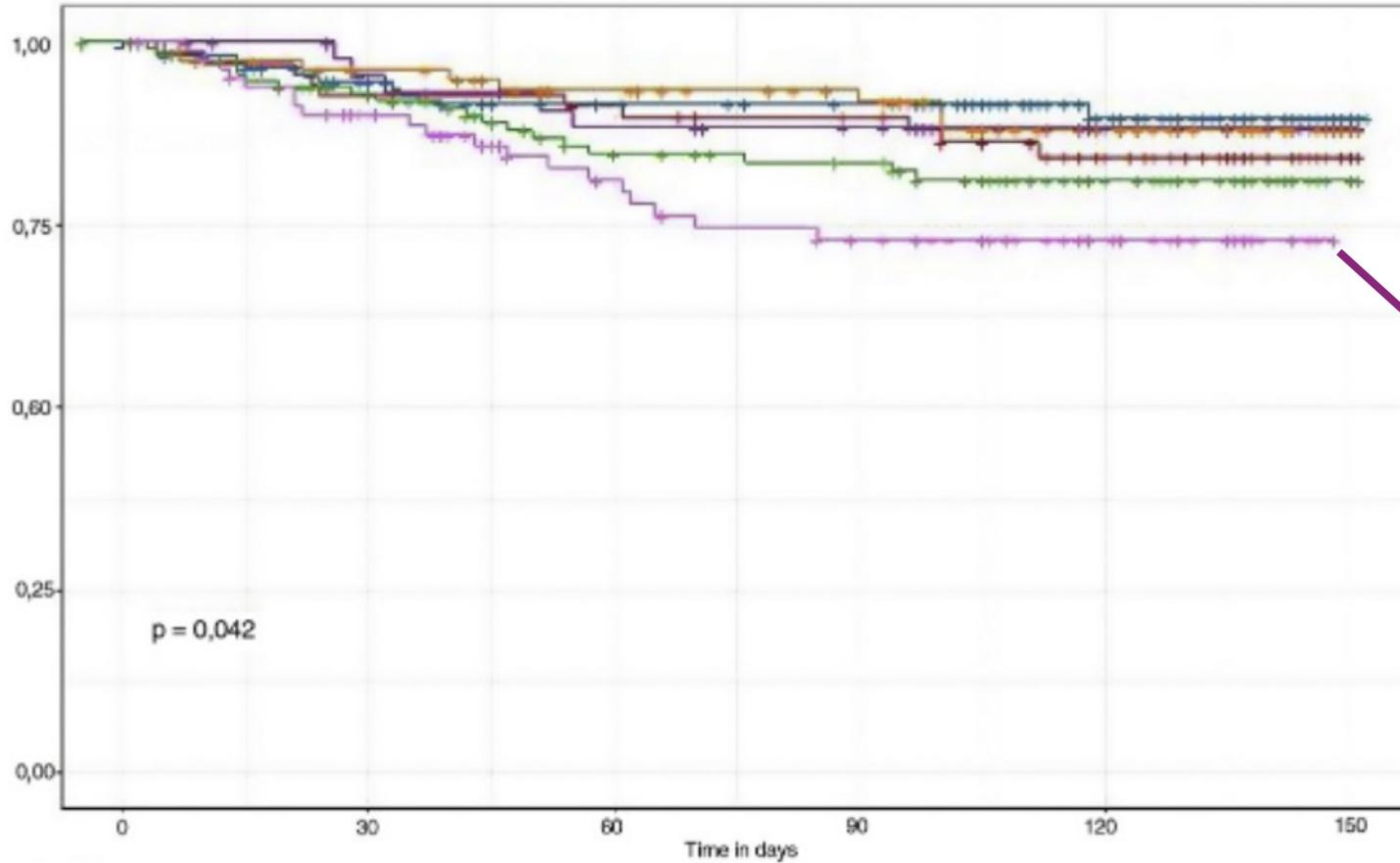


Figura 3 Regresión logística para mortalidad intrahospitalaria. Modelo de regresión logística ajustado por grupos, por comorbilidad, sarcopenia (SARC-F) e inflamación (IPA) para evaluar la influencia de cada una de estas variables en la mortalidad intrahospitalaria.

Pronóstico a 120 días

+ Grupo 1 + Grupo 3 + Grupo 5
+ Grupo 2 + Grupo 4 + Grupo 6

Probabilidad de supervivencia



Grupo 6 (DM2+Desnutrición) fue el que peor evoluciono atendiendo a la mortalidad y reingresos por cualquier causa

	Number at risk					
	0	30	60	90	120	150
Grupo 1	70	64	61	58	35	3
Grupo 2	112	97	85	81	46	3
Grupo 3	110	100	76	70	40	3
Grupo 4	47	41	36	33	20	4
Grupo 5	80	72	63	56	37	6
Grupo 6	80	60	50	42	25	0
	0	30	60	90	120	150

- Evidencia de la influencia deletérea del binomio desnutrición-sarcopenia sobre el pronóstico de los pacientes con DM2 ingresados en Med. Interna.
- La presencia de Sarcopenia (dinamometría o cuestionario SARC-F) son los principales determinantes de mortalidad intrahospitalaria.
- No se encuentran diferencias en mortalidad en términos de desnutrición, siendo paradójicamente menor en pacientes con DM2 y desnutridos.
- Probabilidad de supervivencia o reingreso a 120 días es mayor en personas desnutridas (grupos 3 y 6), especialmente si coexiste DM2.

LIMITACIONES

- Estudio observacional
- No datos sobre tratamiento nutricional que se haya podido prescribir

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

OCTOBER 12, 2023

VOL. 389 NO. 15

Adjunctive Dexamethasone for Tuberculous Meningitis in HIV-Positive Adults

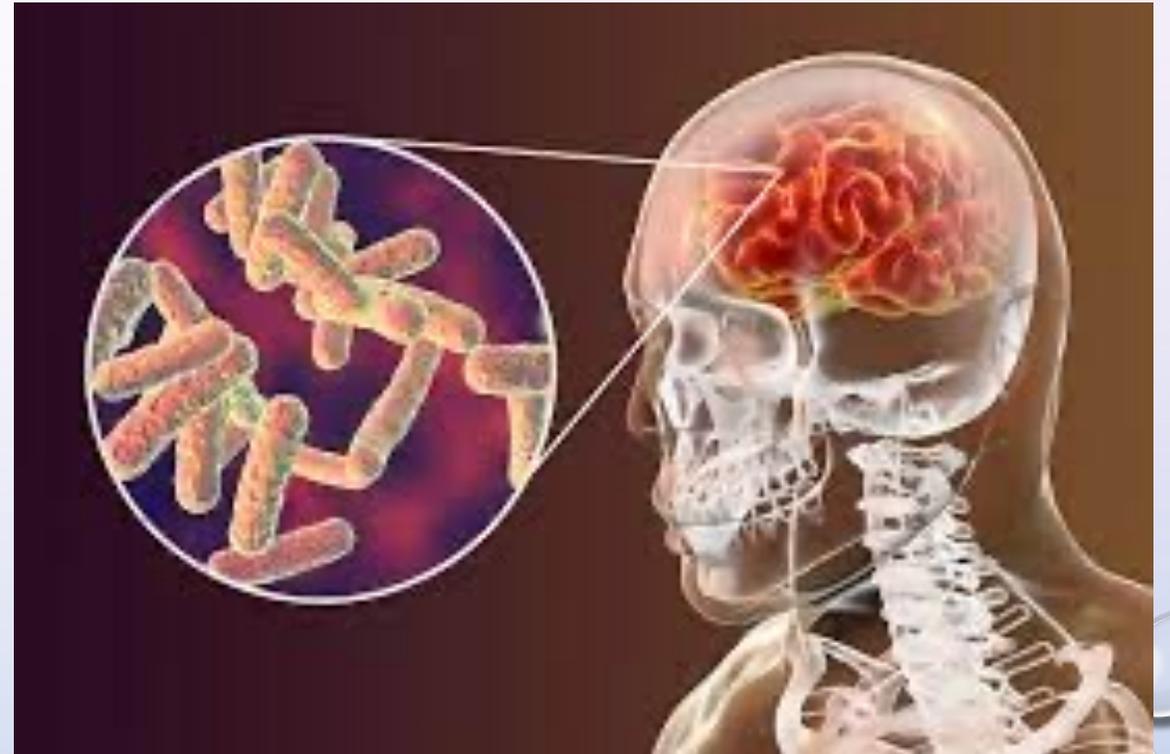
Joseph Donovan, Ph.D., Nguyen D. Bang, Ph.D., Darma Imran, M.D., Ho D.T. Nghia, Ph.D., Erlina Burhan, Ph.D.,
Dau T.T. Huong, M.Sc., Nguyen T.T. Hiep, M.D., Lam H.B. Ngoc, B.Sc., Dang V. Thanh, M.D.,
Nguyen T. Thanh, M.D., Anna L.S. Wardhani, B.Sc., Kartika Maharani, M.D., Cakra P. Gasmara, M.D.,
Nguyen H.H. Hanh, M.D., Pham K.N. Oanh, M.D., Riwanti Estiasari, Ph.D., Do D.A. Thu, B.Sc.,
Ardiana Kusumaningrum, M.D., Le T. Dung, M.D., Do C. Giang, Ph.D., Dang T.M. Ha, Ph.D.,

Le meningitis tuberculosa es común en personas VIH positivas, alcanzando una mortalidad que puede superar el 50% a pesar de tratamiento.

La muerte y las secuelas neurológicas de la meningitis tuberculosa se asocian con inflamación intracerebral.

En 2004, un ensayo en el que participaron 545 pacientes, demostró que la dexametasona complementaria reducía la mortalidad por meningitis tuberculosa, aunque el beneficio era incierto en los 98 pacientes con VIH positivo inscritos en el ensayo.

Una revisión sistemática y un metanálisis de los glucocorticoides para la meningitis tuberculosa concluyeron que su beneficio en personas VIH positivas era incierto.



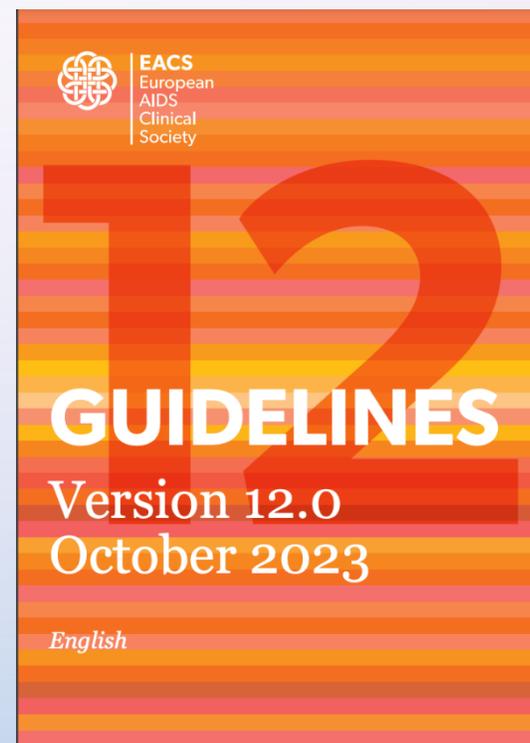
DOCUMENTO DE PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE INFECCIONES OPORTUNISTAS Y OTRAS COINFECCIONES EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR VIH.

ACTUALIZACIÓN 2021

Se recomienda iniciar TAR independientemente de la cifra de CD4+ en las dos primeras semanas, una vez comprobada la tolerancia al tratamiento antituberculoso **(A1)**. En el caso de la meningitis tuberculosa, se recomienda demorar el inicio del TAR al menos 4 semanas, eligiendo el momento óptimo en función de la situación clínica del paciente

(A1)³. Para evitar el síndrome de reconstitución inmune (SRI) se recomienda administrar prednisona en pacientes con CD4 <100 células/μl (40 mg/día durante 2 semanas seguido de 20 mg/día 2 semanas más)⁴ **(A1)**. Si el paciente desarrolla SRI se recomienda mantener TAR y antituberculosos, añadiendo AINEs en los casos leves, y prednisona en los moderados-graves (1,5 mg/Kg/día durante 2 semanas + 0,75 mg/Kg/día 2 semanas más en pacientes que reciben rifampicina y 1mg/kg/día y 0,5mg/kg día respectivamente en los que no reciben rifampicina)⁵ **(AII)**.

	Initiation of ART	Comments
General recommendation	As soon as possible within 2 weeks after starting treatment for the opportunistic infection	
TB meningitis	In persons with CD4 < 50 cells/μL, ART should be initiated within the first 2 weeks after initiation of TB treatment, if close monitoring and optimal TB treatment can be ensured ART initiation should be delayed for 4 weeks in all other cases	Corticosteroids are recommended as adjuvant treatment Where very close monitoring and optimal treatment are available, ART could be initiated early in selected cases
Cryptococcal meningitis	Deter initiation of ART for at least 4 weeks	Corticosteroids are not recommended as adjuvant treatment Where very close monitoring and optimal treatment are available, earlier ART start could be considered in selected cases



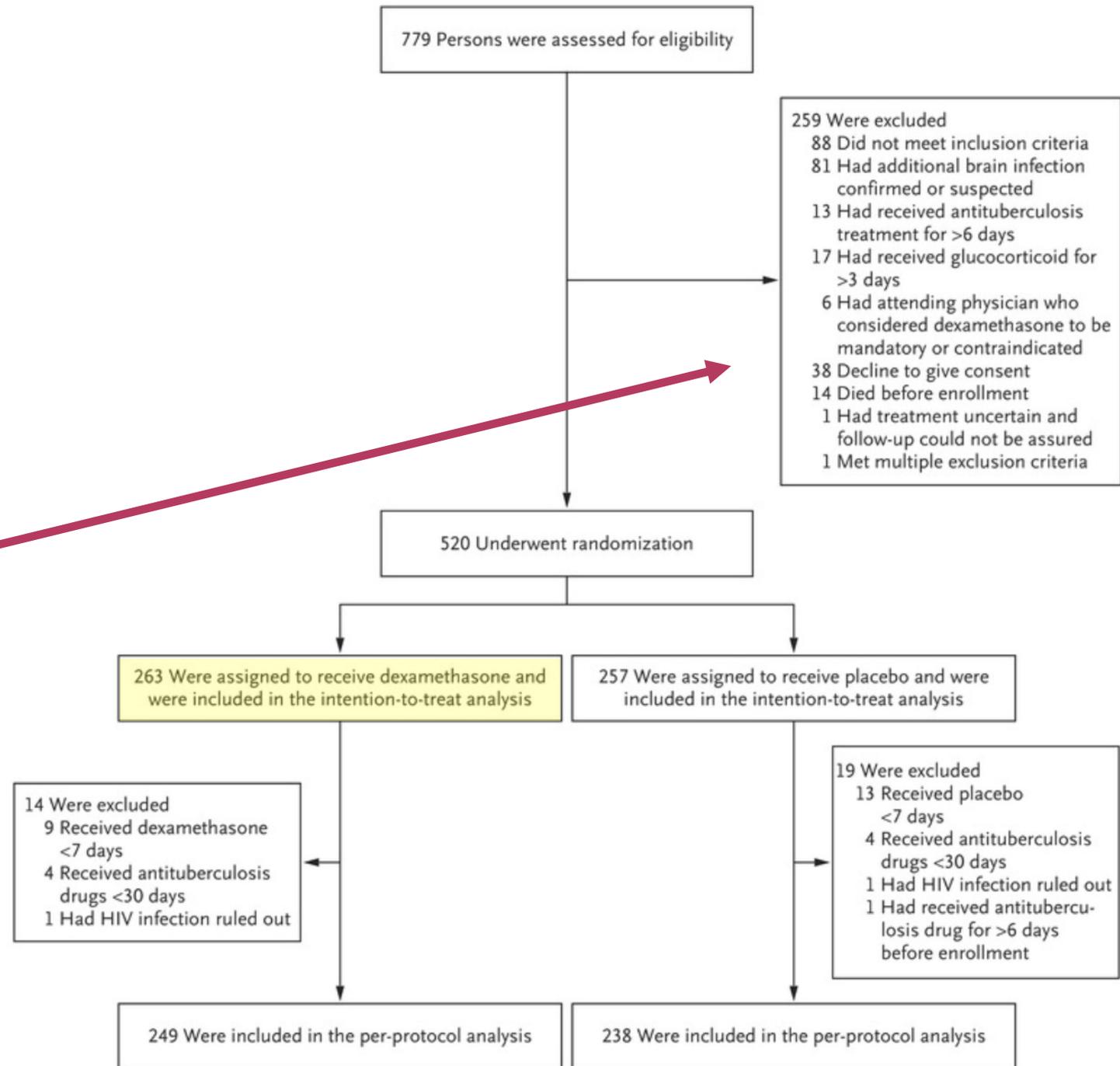
Ensayo doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo. Multicentrico 3 hospitales de Vietnam e Indonesia.

Desde el mayo de 2017 hasta abril de 2021.

Criterios de Inclusión

- Mayores de 18 años
- VIH positivos + Meningitis tuberculosa
- Tto antituberculoso

Criterio de exclusión



OBJETIVOS

- Muerte por cualquier causa durante los 12 meses posteriores a la aleatorización

SECUNDARIOS

- Discapacidad neurológica (escala Rankin modificada de 3 a 5) a los 12 meses
- Sd. De reconstitución Inmune neurológica (IRIS) durante los primeros 6 meses.
- Otros:
 - Primer evento neurológico nuevo o muerte
 - Nuevo evento definitorio del Sd. Inmunodeficiencia adquirida (SIDA) o muerte
 - Cáncer asociado al VIH
 - Uso de tratamiento con glucocorticoides por cualquier motivo
 - Cirugía de derivación VP
 - Efecto adversos graves

MÉTODOS: INTERVENCIÓN

*NAIVE: mediana de inicio entre TAR 31 días grupo DXM y 36 días grupo placebo.

TTO ANTITUBERCULOSO + TAR* + DEXAMETASONA

Grupo 1

(Glasgow 15 sin signos neurológicos focales)

INTRAVENOSO

0,3mg/Kg/día 1° semana →
0,2mg/Kg/día 2° semana →
0,1mg/Kg/día 3° semana

ORAL

3 semanas, comenzando dosis 3mg/día y disminuyendo 1mg cada semana.

Grupo 2

(Glasgow 11-14 o 15 con focalidad)

INTRAVENOSO

0,4mg/Kg/día 1° semana →
0,3mg/Kg/día 2° semana →
0,2mg/Kg/día 3° semana →
0,1mg/Kg/día 4° semana

ORAL

4 semanas, comenzando dosis 4mg/día y disminuyendo 1mg cada semana.

Grupo 3

(Glasgow ≤10)

TTO ANTITUBERCULOSO + TAR* + PLACEBO

MÉTODOS: INTERVENCIÓN



- Análisis inicial completa, serologías, recuento de CD4, CV de VIH
- Muestras de LCR al ingreso: Tinción de Gram, cultivo y AG criptococo. Baciloscopia de Ziehl-Neelsen y cultivo de Micobacterias
- Escala coma de Glasgow
- Grado de gravedad de la enfermedad (Escala MRC modificado)
- Detalles de los eventos clínicos y adversos
- Otras intervenciones

Table S1: Diagnostic criteria for tuberculous meningitis⁷

		Diagnostic score
Clinical criteria	(Maximum category score=6)	
	Symptom duration of >5 days	4
	Systemic symptoms suggestive of tuberculosis (one or more of the following): weight loss (or poor weight gain in children), night sweats, or persistent cough for >2 weeks	2
	History of recent (within past year) close contact with an individual with pulmonary tuberculosis or a positive TST or IGRA (only in children <10 years of age)	2
	Focal neurologic deficit (excluding cranial nerve palsies)	1
	Cranial nerve palsy	1
	Altered consciousness	1
	CSF criteria	(Maximum category score=4)
Clear appearance	1	
Cells: 10-500 per μ l	1	
Lymphocytic predominance (>50%)	1	
Protein concentration >1 g/L	1	
CSF to plasma glucose ratio of less than 50% or an absolute CSF glucose concentration less than 2.2mmol/L	1	
Cerebral imaging criteria	(Maximum category score=6)	
	Hydrocephalus	1
	Basal meningeal enhancement	2
	Tuberculoma	2
	Infarct	1
	Pre-contrast basal hyperdensity	2
Evidence of tuberculosis elsewhere	(Maximum category score=4)	

	Chest radiograph suggestive of active tuberculosis: signs of tuberculosis=2; miliary tuberculosis=4	2 or 4
	CT/ MRI/ ultrasound evidence for tuberculosis outside the CNS	2
	AFB identified or <i>Mycobacterium tuberculosis</i> cultured from another source-i.e., sputum, lymph node, gastric washing, urine, blood culture	4
	Positive commercial <i>M. tuberculosis</i> NAAT from extra-neural specimen	4

Diagnostic criteria based on total score:

Possible TBM: score 6-9 (if no brain imaging) or 6-11 (if brain imaging)

Probable TBM: score >9 (if no brain imaging) or >11 (if brain imaging)

Definite TBM: acid-fast bacilli seen in CSF or *M. tuberculosis* cultured or detected by commercial NAAT in CSF

RESULTADOS

Tratamiento antituberculoso:

- Rifampicina 93%
- Isoniacida 94,4%
- Pirazinamida 91,6%
- Etambutol 70,8%

Resistencias a múltiples medicamentos en 16

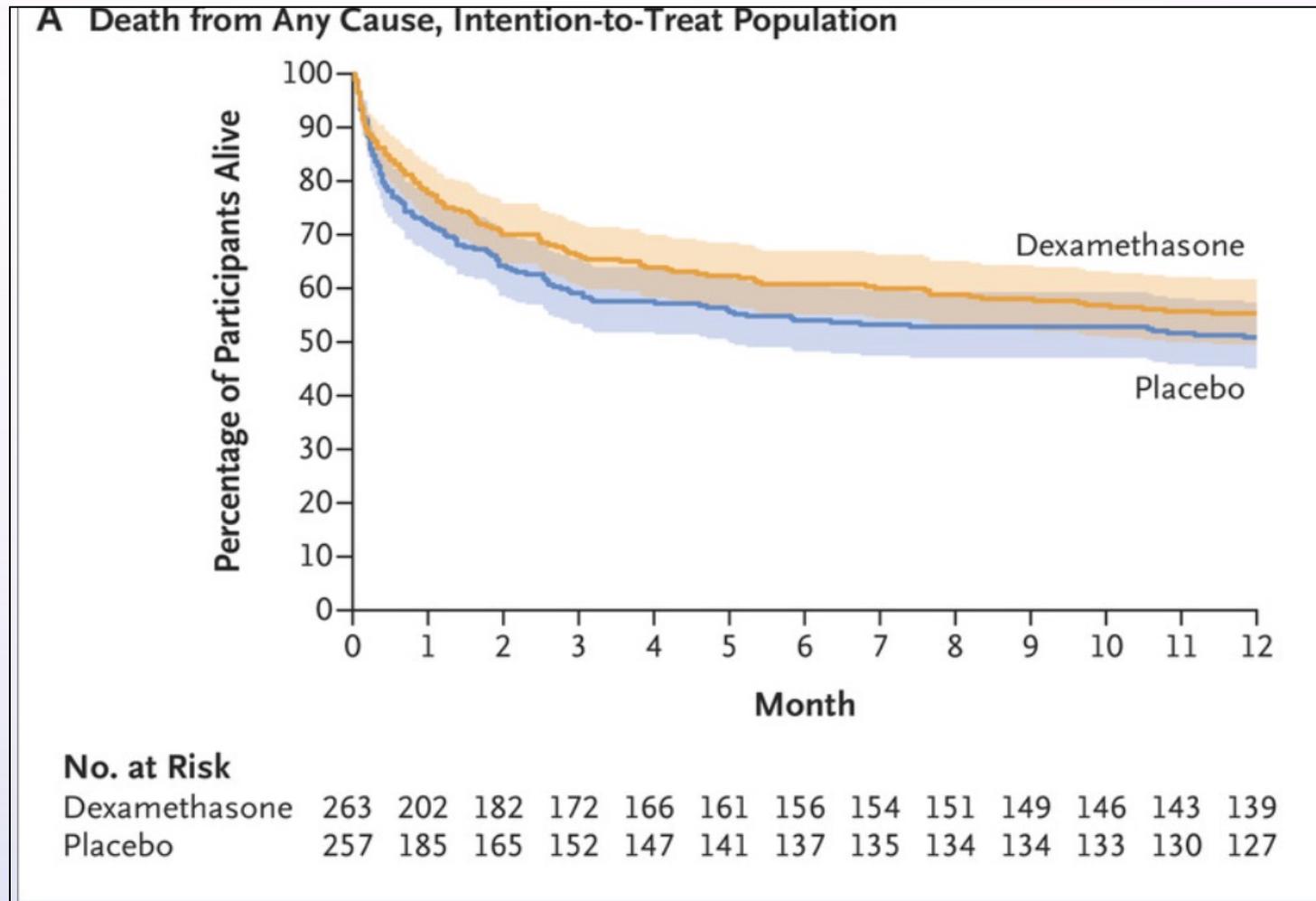
participantes (10 grupo de DXM y 6 grupo de placebo)

Table 1. Baseline Characteristics in the Intention-to-Treat Population.*

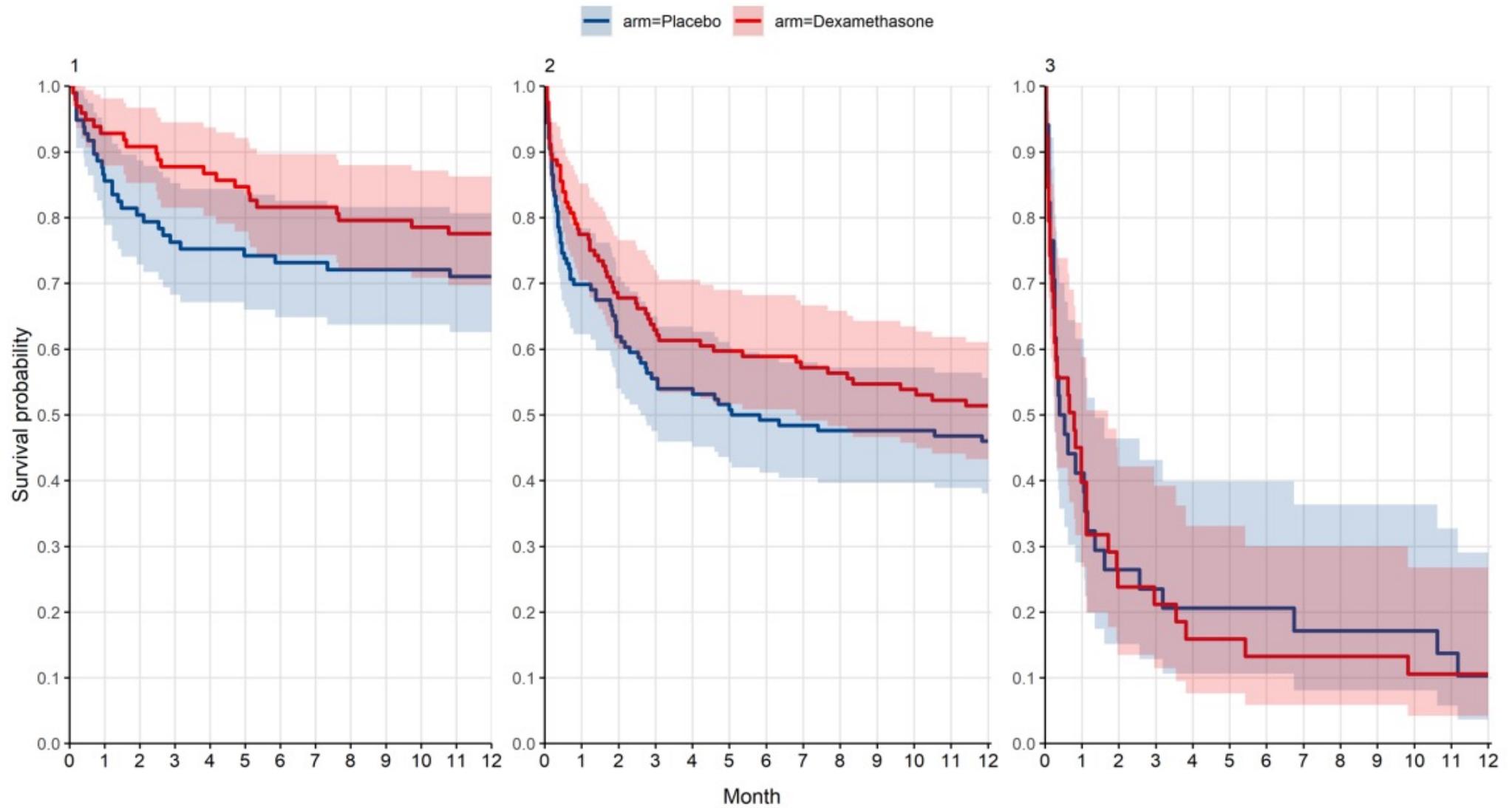
Characteristic	Total (N=520)	Dexamethasone (N=263)	Placebo (N=257)
Median age (IQR) — yr	36 (30–41)	36 (29–41)	36 (30–42)
Male sex — no. (%)	396 (76.2)	208 (79.1)	188 (73.2)
Diagnostic category — no. (%)†			
Definite tuberculous meningitis	212 (40.8)	108 (41.1)	104 (40.5)
Probable tuberculous meningitis	253 (48.7)	129 (49.0)	124 (48.2)
Possible tuberculous meningitis	52 (10.0)	24 (9.1)	28 (10.9)
Not tuberculous meningitis‡	0	0	0
Unknown§	3 (0.6)	2 (0.8)	1 (0.4)
Modified MRC disease-severity grade — no. (%)¶			
I	196 (37.7)	99 (37.6)	97 (37.7)
II	251 (48.3)	125 (47.5)	126 (49.0)
III	73 (14.0)	39 (14.8)	34 (13.2)
Median score on the Glasgow Coma Scale (IQR)	14 (12–15)	14 (12–15)	14 (12–15)
CSF microbiologic tests — no./total no. (%)			
Positive Ziehl–Neelsen stain	100/504 (19.8)	52/255 (20.4)	48/249 (19.3)
Positive Xpert MTB/RIF test	107/401 (26.7)	53/204 (26.0)	54/197 (27.4)
Positive Xpert MTB/RIF Ultra test**	46/113 (40.7)	22/56 (39.3)	24/57 (42.1)
Positive mycobacterial culture	148/508 (29.1)	77/256 (30.1)	71/252 (28.2)
ART status at enrollment — no. (%)			
No previous ART	255 (49.0)	133 (50.6)	122 (47.5)
ART for >3 mo	104 (20.0)	46 (17.5)	58 (22.6)
ART of undetermined duration††	106 (20.4)	58 (22.1)	48 (18.7)
Unknown status or missing data	55 (10.6)	26 (9.9)	29 (11.3)
CD4 cell count at enrollment — no./total no. (%)			
≤50 per cubic millimeter	251/484 (51.9)	126/244 (51.6)	125/240 (52.1)
51 to 100 per cubic millimeter	89/484 (18.4)	45/244 (18.4)	44/240 (18.3)
101 to 200 per cubic millimeter	71/484 (14.7)	36/244 (14.8)	35/240 (14.6)
>200 per cubic millimeter	73/484 (15.1)	37/244 (15.2)	36/240 (15.0)

35,8% VIH recién diagnosticado

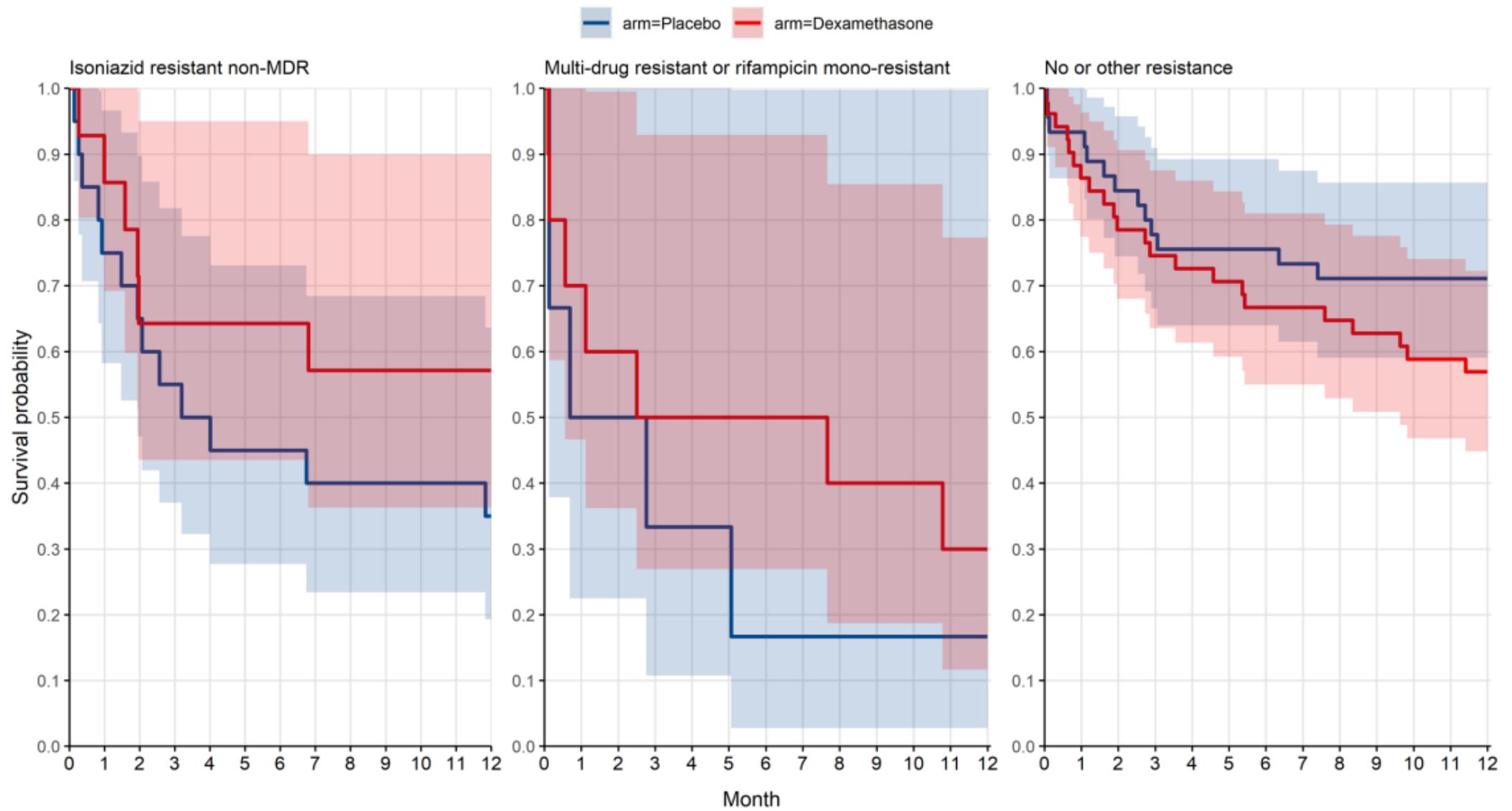
RESULTADOS



Muerte ocurrido en 116/263 (44,1%) en grupo de DXM y 126/257 (49%) en el grupo placebo (índice de riesgo 0,85 [IC] del 95%, 0,66 a 1,10; P = 0,22).



No hubo diferencias en la mortalidad con el ajuste por grado de gravedad de la enfermedad por MRCm.



Colored shading represents 95% confidence intervals. ITT=intention-to-treat. MDR=multi-drug resistant. TB=tuberculosis.

No hubo diferencias con el ajuste por sensibilidad a fármacos antituberculosos

RESULTADOS

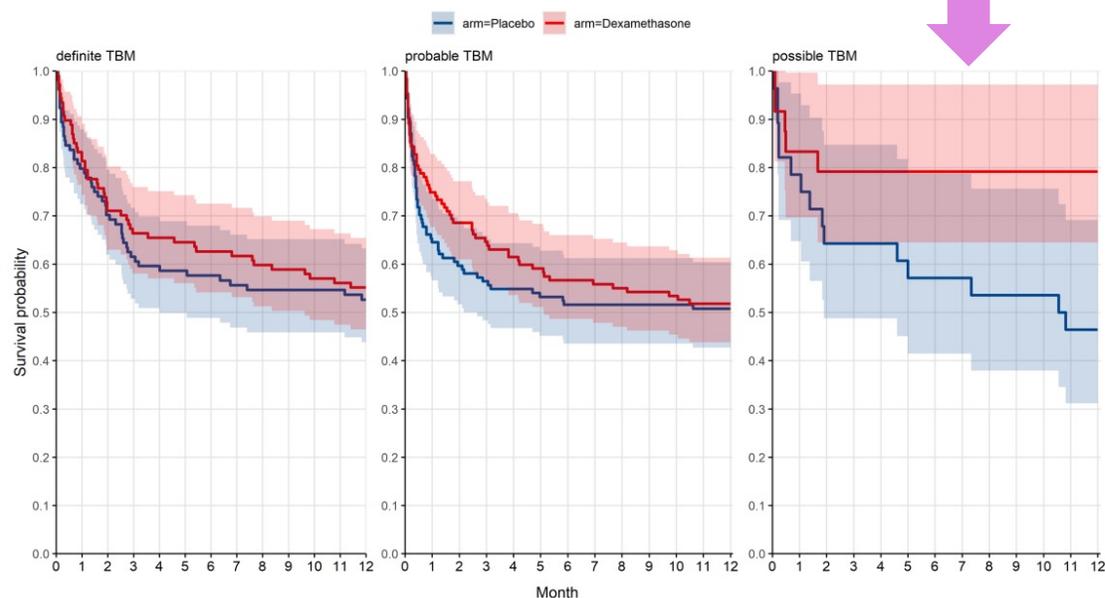


Table 2. Death from Any Cause in Prespecified Subgroups in the Intention-to-Treat Population.*

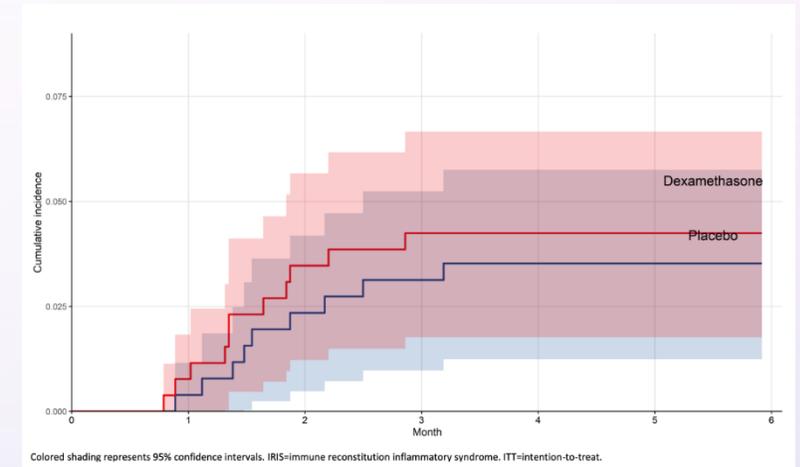
Subgroup	Dexamethasone (N=263)	Placebo (N=257)	Hazard Ratio (95% CI)
	no. of deaths/no. of participants		
Overall	116/263	126/257	0.85 (0.66–1.10) [†]
Modified MRC disease-severity grade			
I	22/99	28/97	0.72 (0.41–1.25)
II	60/125	68/126	0.82 (0.58–1.16)
III	34/39	30/34	1.03 (0.63–1.69)
Diagnostic category			
Definite tuberculous meningitis	48/108	49/104	0.90 (0.61–1.35)
Probable tuberculous meningitis	61/129	61/124	0.91 (0.64–1.30)
Possible tuberculous meningitis	5/24	15/28	0.34 (0.12–0.94)
LTA4H genotype‡			
TT	12/25	11/26	1.06 (0.47–2.41)
CT	49/117	59/114	0.72 (0.49–1.05)
CC	38/84	36/80	1.04 (0.66–1.63)
Antituberculosis-drug resistance§			
MDR or rifampin monoresistance	7/10	5/6	0.66 (0.21–2.11)
Isoniazid resistance without MDR	6/14	13/20	0.56 (0.21–1.49)
No or other resistance	22/52	13/45	1.58 (0.79–3.13)
ART status at enrollment			
No previous ART	64/133	64/122	0.85 (0.60–1.21)
>3 Mo of ART	20/46	26/58	0.96 (0.54–1.72)
ART of undetermined duration	19/58	19/48	0.80 (0.42–1.51)
CD4 cell count at enrollment			
≤50 per cubic millimeter	67/126	67/125	0.96 (0.69–1.35)
51–100 per cubic millimeter	12/45	19/44	0.52 (0.25–1.06)
101–200 per cubic millimeter	14/36	13/35	1.04 (0.49–2.22)
>200 per cubic millimeter	11/37	15/36	0.70 (0.32–1.52)

Table 3. Serious Adverse Events.*

Event	Dexamethasone (N = 263)		Placebo (N = 257)	
	no. of participants (%)	no. of events	no. of participants (%)	no. of events
Any selected serious adverse event	192 (73.0)	486	194 (75.5)	442
Nervous system disorder	95 (36.1)	128	115 (44.7)	147
Infection or infestation	60 (22.8)	79	50 (19.5)	63
Metabolism or nutrition disorder	51 (19.4)	66	59 (23.0)	68
Respiratory, thoracic, or mediastinal disorder	39 (14.8)	40	37 (14.4)	39
Hepatobiliary disorder	38 (14.4)	44	29 (11.3)	29
Gastrointestinal disorder	32 (12.2)	33	21 (8.2)	25
Blood or lymphatic system disorder	20 (7.6)	23	17 (6.6)	17
Investigation†	14 (5.3)	14	9 (3.5)	9
General disorder or administration-site condition	14 (5.3)	15	7 (2.7)	7
Vascular disorder	10 (3.8)	10	11 (4.3)	11
Skin or subcutaneous-tissue disorder	12 (4.6)	13	5 (1.9)	6
Cardiac disorder	7 (2.7)	7	4 (1.6)	4
Renal or urinary disorder	4 (1.5)	4	6 (2.3)	6
Musculoskeletal or connective-tissue disorder	4 (1.5)	4	2 (0.8)	2
Psychiatric disorder	3 (1.1)	3	1 (0.4)	1
Eye disorder	0	0	3 (1.2)	3
Endocrine disorder	1 (0.4)	1	2 (0.8)	2
Ear or labyrinth disorder	1 (0.4)	1	1 (0.4)	1
Injury, poisoning, or procedural complication	1 (0.4)	1	1 (0.4)	1
Immune system disorder	0	0	1 (0.4)	1

Eventos de **SIRI neurológico** 6 meses: RR 1,1

- 11/263 (4,2%) grupo de DXM
- 9/257 (3,5%) grupo placebo



Sólo 1 participante (en el grupo de dexametasona) se sometió a la inserción de una derivación ventriculoperitoneal. **No se produjeron cánceres asociados al VIH**

Probabilidad similar en ambos grupos de eventos definitorios de SIDA

CONCLUSIÓN

- **No se encontró un beneficio de la dexametasona como complemento en adultos VIH positivos con meningitis tuberculosa** con respecto a la supervivencia o cualquier criterio de valoración secundario preespecificado.
- Los análisis de subgrupos planificados **no identificaron una subpoblación que se beneficiara** claramente de la dexametasona.
- La incidencia de **eventos adversos graves fue similar** en los dos grupos del ensayo.
- La dexametasona **no redujo la incidencia del SIRI neurológico**

LIMITACIONES

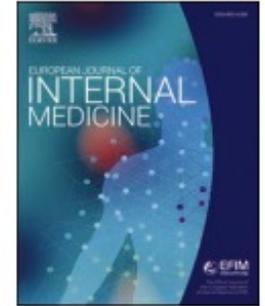
- Las dosis de dexametasona generalmente eran bajas cuando se inició el TAR, lo que puede haber reducido la capacidad de la dexametasona para prevenir el SIRI.
- Uso de glucocorticoides adicional en algún momento del ensayo (incidencia similar en ambos grupos).
- Es posible que los hallazgos no sean generalizables a entornos con mejores recursos y VIH menos avanzado



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

European Journal of Internal Medicine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ejim



Review Article

A new strategy for anticoagulation: The factor XI inhibitors

Maria Cristina Vedovati^{a,*}, Cecilia Becattini^a, Giancarlo Agnelli^{a,b}

^a Internal, Vascular and Emergency Medicine – Stroke Unit, University of Perugia, Piazzale Giorgio Menghini, 3, Perugia 06129, Italy

^b Maugeri Scientific Clinical Institutes – IRCCS, Pavia, Italy



Los **anticoagulantes orales directos (ACOD)** son actualmente la **terapia de primera elección** para la **prevención de eventos cardioembólicos en pacientes con fibrilación auricular** y para el **tratamiento y prevención del tromboembolismo venoso (TEV)** debido a su perfil de eficacia y seguridad más favorable en comparación con los antagonistas de la vitamina K.

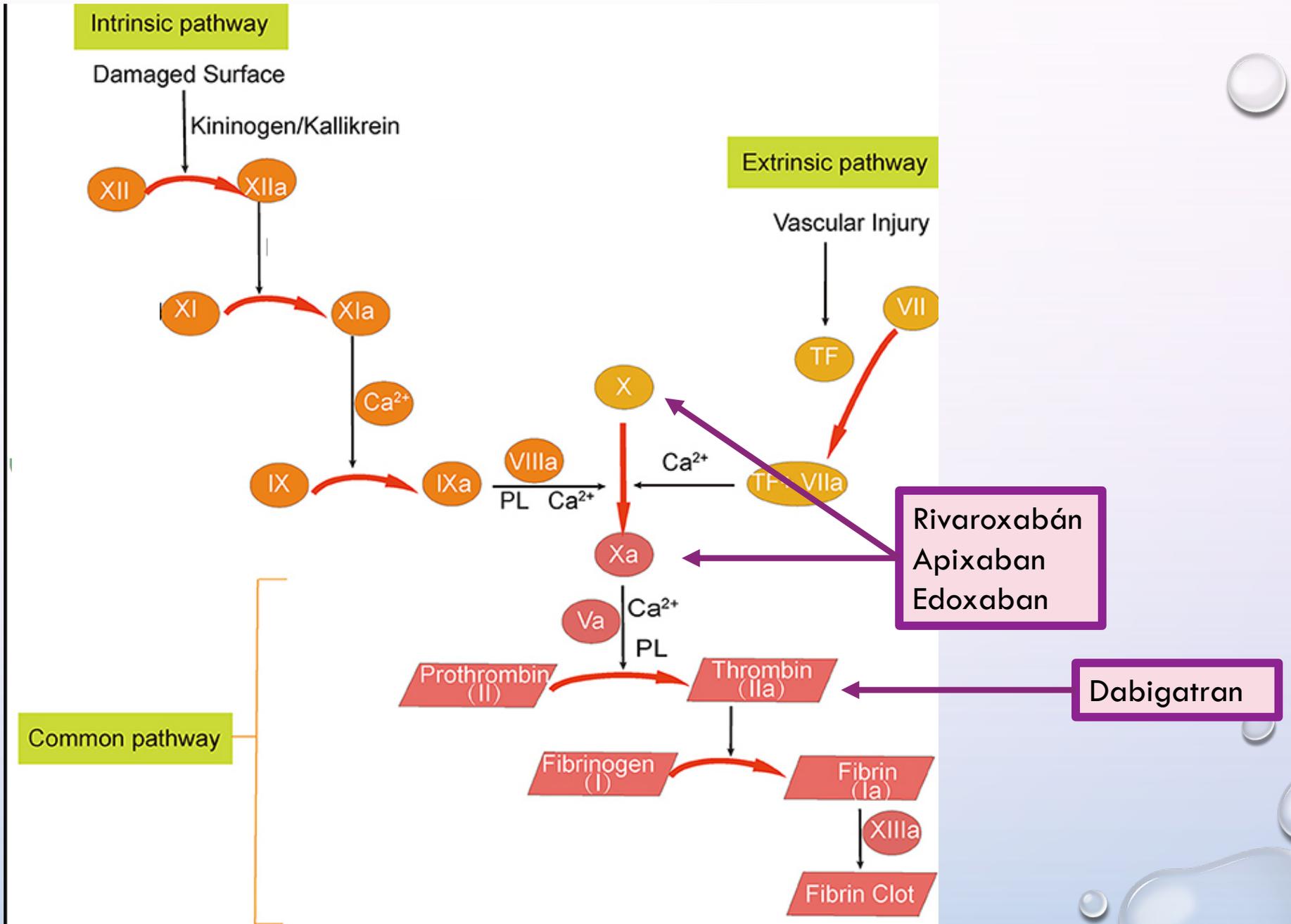
NO mostraron beneficio clínico en prevención del ictus en pacientes con:

- Válvulas mecánicas o reumáticas
- Aquellos sometidos a un implante de válvula aórtica transcatóter (TAVI)
- En el tratamiento del TEV en pacientes con síndrome antifosfolípido

Los ACOD se asocian con **una reducción de las hemorragias graves** en comparación con los AVK cuando se utilizan para el tratamiento del TEV.

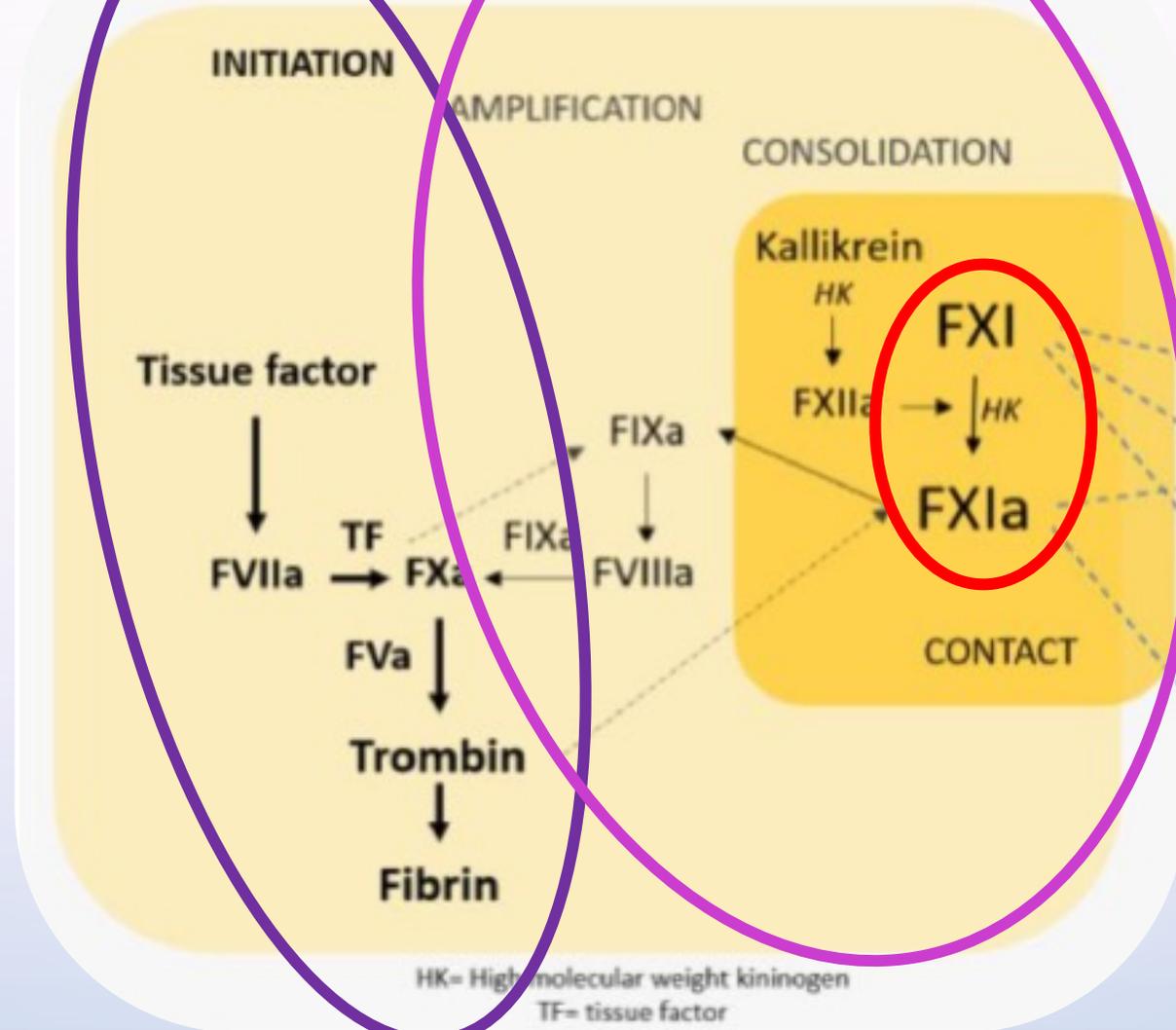
Existen algunas **preocupaciones por el riesgo de sangrado gastrointestinal** para algunos ACOD (dabigatrán 150 mg, edoxabán y rivaroxabán).

Factor XI tiene un papel menor en el proceso fisiológico de la hemostasia y **un papel importante en el desarrollo de la trombosis.**

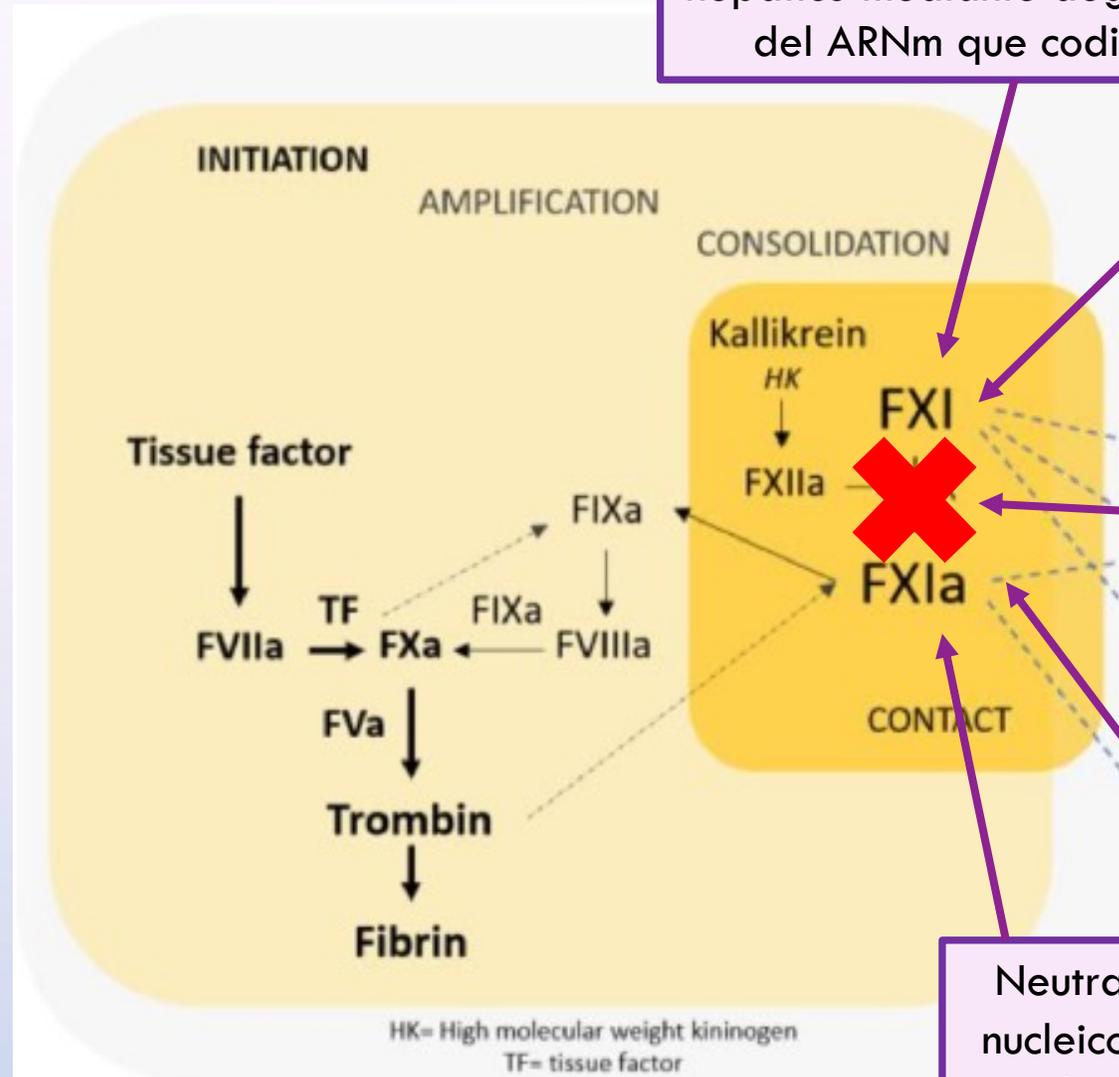


VIA EXTRÍNSECA

VIA INTRÍNSECA



INHIBICIÓN DEL FACTOR XI



Inhibición de la síntesis del factor XI hepático mediante degradación catalítica del ARNm que codifica el factor XI

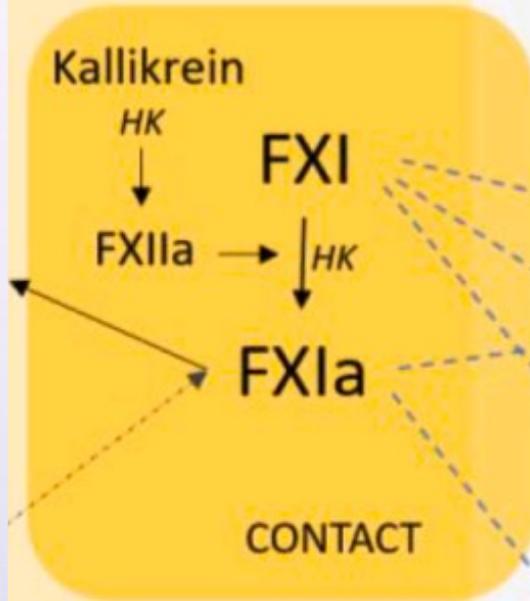
Supresión de la generación de factor XI activado (XIa) y/o inhibición de su actividad

Unión reversible específica al sitio catalítico del factor XIa

Unirse al factor XI y/o al factor XIa y bloquear su actividad

Neutralización de polifosfatos o ácidos nucleicos mediante interacción iónica con la consiguiente atenuación de la activación de la ruta de contacto

CONSOLIDATION



Factor XI inhibitors in phase II / III

Mechanism / Drug	Molecule	Administration		Metabolism		Onset	Offset
		Route	Frequency	Renal	CYP5		
Block biosynthesis							
IONIS-FXI	ASO [^]	s.c.	Weekly	No	No	Weeks	Weeks
Fesomersen		s.c.	Monthly				
Bind target protein							
Abelacimab	Monoclonal antibodies	s.c.	Monthly	No	No	Hours-days	Weeks
Xisomab 3G3		i.v.	Single dose*				
MK-2060		i.v.	Weekly				
REGN9933		i.v.	Single dose*				
Osocimab		i.v., s.c.	Monthly				
Milvexian	Small molecule	Oral	Daily	Yes	Yes	Min.-hours	Hours
Asundexian		Oral	Daily				
SHR 2285		Oral	Daily				
Frunexian*		i.v.	Continuous*				

[^] antisense oligonucleotide

*currently studied for thrombo-prophylaxis

5cytochrome

*minutes

Phase 2 or 3 clinical trials with factor XI inhibitors.

Drug	Phase	Study	Design	Population	Number	Comparator	PO efficacy/safety	Status
<i>Antisense oligonucleotides FXI</i>								
IONIS-FXI	2	NCT01713361 (FXI-ASO TKA)	ROL	TKA	300	Enoxaparin	VTE*/CRB	Published
	2	NCT02553889 (IONIS-FXIRx)	RDB	ESKD	49	Placebo	Adverse event ⁺	Published
	2	NCT03358030 (EMERALD)	RDB	ESKD	213	Placebo	CRB	Completed
Fesomersen	2	NCT04534114 (RE-THINc ESRD)	RDB	ESKD	307	Placebo	CRB	Completed
<i>Monoclonal antibodies FXI</i>								
Xisomab 3G3	2	NCT03612856	RDB	ESKD	24	Placebo	Adverse event ⁺	Published
	2	NCT04465760	ROL	Cancer	50	-	CRT	Ongoing
MK-2060	2	NCT05027074 (FXI Hemodialysis Study)	RDB	ESKD	489	Placebo	AVG thrombosis	Ongoing
REGN9933	2	NCT05618808	ROL	TKA	360	Enoxaparin/Apixaban	VTE*/CRB	Ongoing
<i>Monoclonal antibodies FXIa</i>								
Osocimab	2	NCT03276143 (FOXTROT)	ROL	TKA	813	Enoxaparin/Apixaban	VTE*/CRB	Published
	2	NCT04523220 (CONVERT)	RDB	ESKD	686	Placebo	CRB	Completed
<i>Monoclonal antibodies FXI/FXIa</i>								
Abelacimab	2	EudraCT 2019-003756-37 (ANT-005)	ROL	TKA	412	Enoxaparin	VTE*/CRB	Published
	2	NCT04755283 (AZALEA-TIMI 71)	ROL**	AF	1200	Rivaroxaban	CRB	Ongoing
	2	NCT04213807 (ANT-004)	RDB	AF	28	Placebo	FXI inhibition [#]	Completed
	3	NCT05712200 (LILAC-TIMI 76)	RDB	AF	1900	Placebo	IS or SE/MB	Ongoing
	3	NCT05171049 (ASTER)	ROL	CAT	1655	Apixaban	VTE recurrence/CRB	Ongoing
	3	NCT05171075 (MAGNOLIA)	ROL	CAT	1020	Dalteparin	VTE recurrence/CRB	Ongoing
<i>Small molecules FXIa</i>								
Milvexian	2	NCT03891524 (AXIOMATIC-TKR)	ROL	TKA	1242	Enoxaparin	VTE* or death/AB	Published
	2	NCT03766581 (AXIOMATIC-SSP)	RDB	IS or TIA	2366	Placebo	IS ⁺ /CRB	Completed
	2	NCT03000673	ROL	ESKD	32	Heparin	Adverse event ⁺	Completed
	3	NCT05757869 (LIBREXIA-AF)	RDB	AF	15500	Apixaban	Stroke or SE/MB	Ongoing
	3	NCT05702034 (LIBREXIA-Stroke)	RDB	IS or TIA	15000	Placebo	IS	Ongoing
	3	NCT05754957 (LIBREXIA-ACS)	RDB	AMI	16000	Placebo	CV death or AMI or IS	Ongoing
Asundexian	2	NCT04218266 (PACIFIC-AF)	RDB	AF	753	Apixaban	CRB	Published
	3	NCT05643573 (OCEANIC-AF)	RDB	AF	18000	Apixaban	Stroke or SE/MB	Ongoing
	2	NCT04304534 (PACIFIC-AMI)	RDB	AMI	1592	Placebo	CV event ⁺ /CRB	Published
	2	NCT04304508 (PACIFIC-Stroke)	RDB	IS or TIA	1808	Placebo	IS ⁺ /CRB	Published
	3	NCT05686070 (OCEANIC-Stroke)	RDB	IS or TIA	9300	Placebo	IS/MB	Ongoing
Frunexian	2	NCT05040776	ROL	COVID-19	90	SOC	Adverse event ⁺	Ongoing
SHR 2285	2	NCT05203705	RDB	TKA	500	Enoxaparin	VTE or death/CRB	Ongoing

ARTROPLASTIA DE RODILLA

4 Estudios en fase II:

- IONIS-FXI, Abelacimab y Milvexian se compararon con enoxaparina
- Osocimab se comparó con Enoxaparina o Apixaban

Metaanálisis 2269 pacientes:

- < incidencia de TEV (OR 0,50) y en el riesgo de hemorragia clínicamente relevante (OR 0,4) en pacientes que recibieron inhibidores del factor XI frente enoxaparina.

FIBRILACIÓN AURICULAR

PACIFIC-AF (Estudio fase II, aleatorizado, doble ciego).

- Asundexian comparado con Apixaban
- 753 pacientes: No habían recibido anticoagulantes previamente o que sufrieron una hemorragia clínicamente relevante en los últimos 12 meses o un aclaramiento de creatinina entre 30 y 50 ml/min o una indicación de tratamiento concomitante con dosis bajas de aspirina.

Asundexian se asociaron con una incidencia reducida de hemorragias mayores y no mayores clínicamente relevantes en comparación con apixaban.

**El estudio no tenía el poder estadístico necesario para determinar su eficacia y evaluar las tasas de accidente cerebrovascular o embolia sistémica y hemorragia mayor. →

OCEANIC-AF (fase III)

TROMBOEMBOLISMO VENOSO RELACIONADO CON EL CÁNCER

3 estudios en fase III en pacientes con cáncer activo *excepciones

- **ASTER** compara Abrelacimab con Apixaban
- **MAGNOLIA** compara Abrelacimab con Dalteparina

ACCIDENTE CEREBROVASCULAR ISQUÉMICO/AIT

PACIFIC-STROKE en pacientes con ictus no cardioembólico

- 1808 pacientes. Comparo antiplaquetario + Asundexian o placebo dentro de las 48 h siguientes al episodio agudo.
 - Reducción significativa con 50 mg de asundexian en comparación con el placebo de accidente cerebrovascular isquémico agudo sintomático recurrente y el AIT.
 - Aumento en los eventos hemorrágicos con las dosis altas de Asundexian

AXIOMATIC-SSP en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico ($\text{NIHSS} \leq 7$) o AIT ($\text{ABCD}2 \geq 6$) y con placa aterosclerótica intra o extracraneal

- Comparaba Milvexian vs placebo, además de aspirina y clopidogrel.
 - Ambos grupos presentaron eficacia similar en prevención de accidente cerebrovascular isquémico sintomático e infarto cerebral encubierto a los 90 días.
 - Aumento en los eventos hemorrágicos con las dosis más altas de milvexian.

Los nuevos inhibidores del factor XI afrontan una dura batalla dado el éxito de los ACOD. Sin embargo, **hay algunas áreas de interés clínico en las que los ACOD han fracasado o no fueron evaluados.**

Estos incluyen: prevención de accidentes cerebrovasculares en pacientes con válvulas protésicas mecánicas, valvulopatía reumática, TAVI, insuficiencia cardíaca, tratamiento de TEV en pacientes con síndrome antifosfolípido o tumores cerebrales, prevención de TEV en pacientes con cáncer y prevención de eventos cardiovasculares en pacientes con insuficiencia renal grave.

Con los inhibidores del **factor XI se pretende socavar el dogma que considera el sangrado como un efecto secundario inevitable de la terapia anticoagulante**, favoreciendo el desacoplamiento entre hemostasia y trombosis.

Los datos actualmente disponibles muestran un **buen perfil de seguridad** de los inhibidores del factor XI para cualquier hemorragia en comparación con las HBPM e incluso con algunos ACOD.