

Sesión revistas científicas





Clarithromycin for early anti-inflammatory responses in community-acquired pneumonia in Greece (ACCESS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial

Lancet Respir Med 2024;
12: 294–304

Published Online
January 3, 2024
[https://doi.org/10.1016/
S2213-2600\(23\)00412-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(23)00412-5)

Evangelos J Giamarellos-Bourboulis, Athanasios Siampanos, Amalia Bolanou, Sarantia Doulou, Nikolaos Kakavoulis, Konstantinos Tsiakos, Sokratis Katopodis, Georgios Schinas, Lamprini Skorda, Zoi Alexiou, Konstantinos Armenis, Paraskevi Katsaounou, George Chrysos, Aikaterini Masgala, Garyphalia Poulakou, Nikolaos Antonakos, Asimina Safarika, Miltiades Kyprianou, Konstantina Dakou, Styliani Gerakari, Ilias C Papanikolaou, Haralampos Milionis, Markos Marangos, George N Dalekos, Vasiliki Tzavara, Karolina Akinosoglou, Eryfilli Hatziaggelaki, Styliani Sympardi, Theano Kontopoulou, Maria Mouktaroudi, Antonios Papadopoulos, Michael S Niederman

Claritromicina para respuesta antiinflamatoria temprana en neumonía adquirida en la comunidad

Estudio ACCESS: Ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo

Lancet Respir Med. 2024 Apr;12(4):330–9. doi:10.1016/S2213-2600(24)00027-7.

Clarithromicina para respuesta antiinflamatoria temprana en neumonía adquirida en la comunidad

Objetivo

Evaluar si la adición de claritromicina al tratamiento con antibióticos β -lactámicos mejora la respuesta clínica temprana en NAC.

Diseño

Ensayo fase 3, prospectivo, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo en 18 hospitales públicos de Grecia.

Reclutamiento

25 de enero de 2021 y el 11 de abril de 2023.
278 pacientes aleatorizados

	Standard of care plus clarithromycin (n=134)	Standard of care plus placebo (n=133)
Age, years	81.5 (73.0-87.0)	81.0 (71.0-88.0)
Sex		
Male	85 (63%)	78 (59%)
Female	49 (37%)	55 (41%)
Race		
White	134 (100%)	133 (100%)
Charlson Comorbidity Index	5 (4-7)	6 (4-7)
Pneumonia severity index	122 (101-138)	121 (94-141)
APACHE II score	12 (9-16)	13 (9-17)
SOFA score	3 (2-5)	4 (3-5)
Respiratory symptom severity score	5 (4-7)	6 (4-6)
Procalcitonin, ng/mL	0.91 (0.43-2.72)	1.21 (0.46-3.88)
Ferritin, ng/mL	330.0 (139.0-595.1)	245.4 (120.5-632.5)
CURB-65 score	2 (2-3)	2 (2-3)
Presence of pleural effusion	38 (28%)	37 (28%)
Active smoking	38 (28%)	32 (24%)
Laboratory findings		
PaO ₂ /FiO ₂	244.71 (85.55)	233.36 (89.30)
White blood cell count, cells per μ L	11170.9 (4711.7)	12031.9 (4773.6)
C-reactive protein, mg/L	133.3 (72.5-204.0)	154.5 (64.3-257.3)
At least one isolated pathogen	74 (55%)	71 (53%)
Most common pathogens		
<i>Staphylococcus aureus</i>	32 (24%)	22 (17%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	8 (6%)	8 (6%)
<i>Haemophilus influenzae</i>	16 (12%)	23 (17%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	8 (6%)	10 (8%)
<i>Legionella pneumophila</i>	1 (1%)	3 (2%)
Most common comorbidities		
Diabetes mellitus type 1 or 2	39 (29%)	48 (36%)
Chronic heart failure	21 (16%)	28 (21%)
Chronic kidney disease	18 (13%)	21 (16%)
Coronary heart disease	27 (20%)	22 (17%)
Dyslipidaemia	39 (29%)	37 (28%)
Hypertension	79 (59%)	72 (54%)
Atrial fibrillation	35 (26%)	33 (25%)
Chronic obstructive pulmonary disease	26 (19%)	29 (22%)
Most common administered antimicrobials as standard of care*		
Third-generation cephalosporins	54 (40%)	42 (32%)
β -lactam plus β -lactamase combination	78 (58%)	84 (63%)

Data are median (IQR), n (%), or mean (SD). APACHE II—Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II. CURB-65—confusion, urea, respiratory rate, blood pressure, age > 65 years. PaO₂/FiO₂—ratio of the partial pressure of arterial oxygen to the fraction of inspired oxygen. SOFA—Sequential Organ Failure Assessment. *For a full list of coadministered antimicrobial drugs see appendix p 14.

Table 1: Baseline characteristics of enrolled patients

Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión

- Adultos (≥ 18 años) hospitalizados con diagnóstico clínico y radiológico de neumonía adquirida en la comunidad (NAC)
- Inicio de síntomas respiratorios dentro de los 7 días previos a la aleatorización
- Evidencia de inflamación sistémica: Puntuación SOFA ≥ 2 , o Procalcitonina sérica $\geq 0,25$ ng/mL en el momento de inclusión

Criterios de exclusión

- Administración previa de antibióticos durante más de 24 horas antes de la aleatorización
- Prolongación del intervalo QT (QTc > 450 ms en varones o > 470 ms en mujeres)
- Uso concomitante de medicamentos que prolongan el intervalo QT
- Hipersensibilidad conocida a los macrólidos
- Insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C)
- Insuficiencia renal con necesidad de diálisis
- Infecciones nosocomiales o neumonía asociada a ventilación mecánica
- Embarazo o lactancia
- Participación en otro ensayo clínico en los últimos 30 días

Diseño y métodos



Aleatorización

Asignación 1:1 mediante sistema informático.

Aleatorización por centro en bloques de 20.



Intervención

Claritromicina 500 mg oral cada 12h vs. placebo durante 7 días.

Ambos grupos recibieron tratamiento estándar con ceftriaxona 2 gr o β -lactámico + inhibidor de betalactamasas durante al menos 5 días.



Seguimiento

Diez visitas: día 1 (inicio), días 2-7, fin de tratamiento (día 8), visita de curación (día 14) y seguimiento (día 28).



Evaluación

Reducción $\geq 50\%$ en los síntomas respiratorios sin cambiar el tratamiento, y una reducción $\geq 30\%$ en SOFA o mejora en la procalcitonina ($\geq 80\%$ de descenso o $< 0,25$ ng/mL).

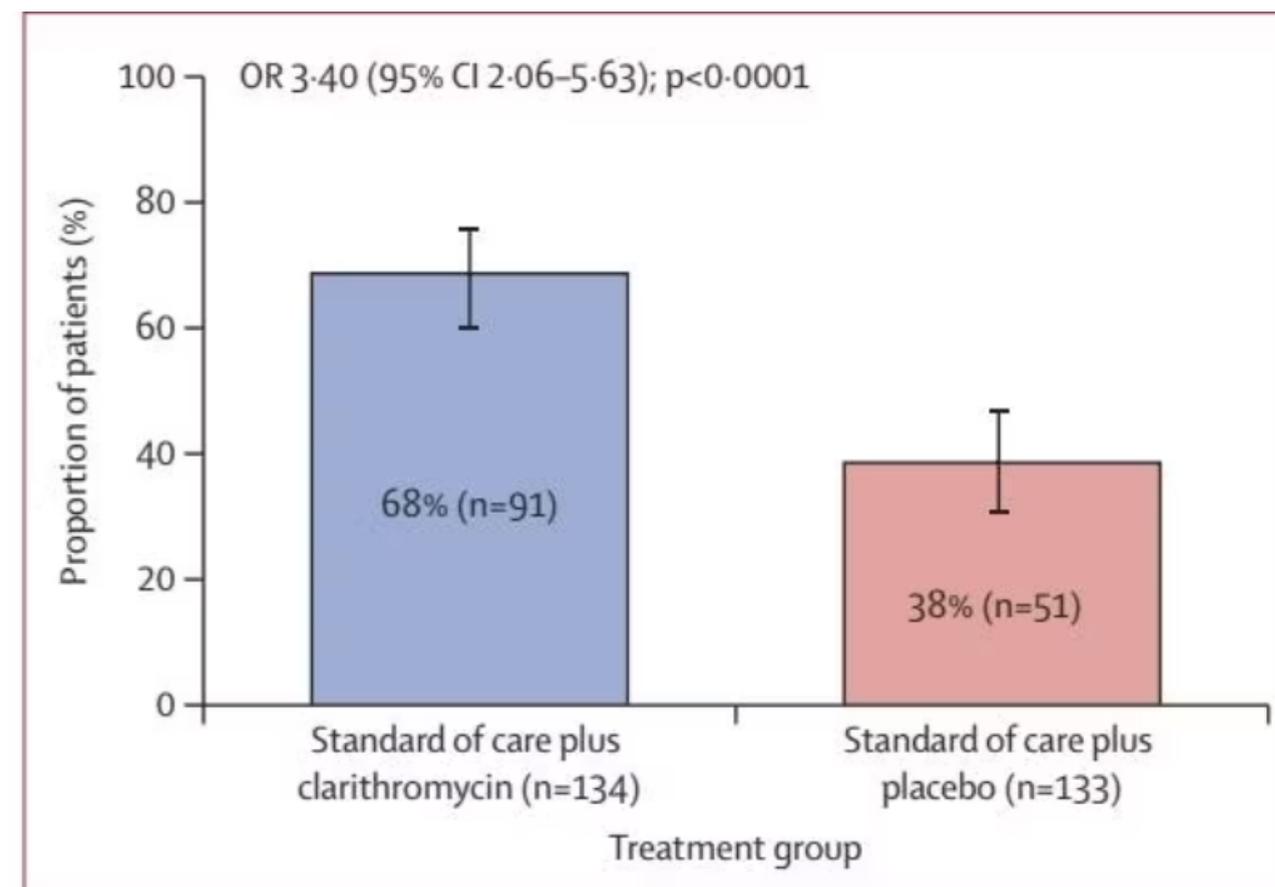
Citoquinas y estimulación de PBMC.

Objetivo primario

Objetivo compuesto

Evaluado al día 4 (72h de tratamiento), requiriendo cumplir dos condiciones:

1. Respuesta clínica temprana
Disminución $\geq 50\%$ en la puntuación de gravedad de síntomas respiratorios respecto a la visita 1.
2. Respuesta antiinflamatoria temprana:
Disminución $\geq 30\%$ en puntuación SOFA respecto a la visita 1 o cambio favorable en cinética de procalcitonina (disminución $\geq 80\%$ o procalcitonina $< 0,25$ ng/mL), o ambos.



El objetivo primario compuesto se alcanzó en el 68% de los pacientes del grupo de claritromicina frente al 38% del grupo placebo (diferencia 29,6% [IC 95% 17,7-40,3]; OR 3,40 [IC 95% 2,06-5,63]; p<0,0001).

Figura: proporción de pacientes que cumplieron el endpoint primario compuesto al día 4 en ambos grupos.

Resultados del endpoint primario y secundarios

	Standard of care plus clarithromycin (n= 134)	Standard of care plus placebo (n=133)	Difference, % (95% CI)	Odds ratio (95% CI)	p value
Primary study endpoint					
Composite* primary endpoint met by day 4	91 (68%; 60 to 75)	51 (38%; 31 to 47)	29.6% (17.7 to 40.3)	3.40 (2.06 to 5.63)	<0.0001
Secondary study endpoints					
≥50% decrease in respiratory symptom severity score at day 4	97 (72%; 64 to 79)	64 (48%; 40 to 57)	24.3% (12.6 to 35.1)	2.83 (1.70 to 4.70)	<0.0001
≥30% decrease in SOFA score at day 4	91 (68%; 60 to 75)	54 (41%; 33 to 49)	27.3% (15.4 to 38.1)	3.10 (1.88 to 5.11)	<0.0001
Favourable procalcitonin kinetics† at day 4	92 (69%; 60 to 79)	72 (54%; 46 to 62)	14.5% (2.8 to 25.7)	1.86 (1.12 to 3.06)	0.017
Favourable procalcitonin kinetics† at end-of-treatment visit (day 8)	104 (78%; 70 to 84)	88 (66%; 58 to 74)	11.5% (0.6 to 21.9)	1.77 (1.03 to 3.05)	0.042
≥50% decrease in SOFA score at end-of-treatment visit (day 8)	84 (63%; 54 to 70)	66 (50%; 41 to 58)	13.1% (1.2 to 24.5)	1.70 (1.05 to 2.78)	0.036
Clinical success at end-of-treatment visit (day 8)	43 (32%; 25 to 40)	23 (17%; 12 to 25)	14.8% (4.5 to 24.8)	2.26 (1.27 to 4.03)	0.0067
Clinical success at test-of-cure visit (day 14)	92 (69%; 60 to 76)	71 (53%; 45 to 62)	15.3% (3.6 to 26.4)	1.91 (1.16 to 3.15)	0.012
Clinical success at day 28	83 (62%; 54 to 70)	66 (50%; 41 to 58)	12.3% (0.4 to 49.6)	1.65 (1.02 to 2.69)	0.049
Progression to organ dysfunction by day 28‡	8 (6%; 3 to 11)	23 (17%; 12 to 25)	11.3% (3.7 to 19.2)	0.30 (0.13 to 0.71)	0.0041
Development of new sepsis by day 28‡	18 (13%; 9 to 20)	32 (24%; 18 to 32)	10.6% (1.2 to 19.8)	0.49 (0.26 to 0.93)	0.029
Discharge alive by day 90	106 (79%; 72 to 85)	83 (62%; 54 to 70)	16.7% (5.8 to 27.1)	2.28 (1.32 to 3.93)	0.031
Mortality by day 28§	27 (20%; 14 to 28)	35 (26%; 20 to 34)	6.2% (-3.9 to 16.2)	0.70 (0.39 to 1.25)	0.25
Mortality by day 90§	46 (34%; 27 to 43)	50 (38%; 30 to 46)	3.3% (-8.2 to 14.6)	0.87 (0.52 to 1.43)	0.61
Hospital readmission by day 90	11 (8%; 5 to 14)	20 (15%; 10 to 22)	6.8% (-0.9 to 14.7)	0.51 (0.23 to 1.10)	0.089

Data are n (%; 95% CI) unless otherwise stated. SOFA=Sequential Organ Failure Assessment. * Composite primary endpoint was (1) a 50% or more decrease in respiratory symptom severity score compared with visit 1; and (2) a 30% or more decrease in SOFA score compared with visit 1 or favourable change in procalcitonin kinetics (defined as ≥80% decrease in procalcitonin compared with visit 1 or blood procalcitonin <0.25 ng/mL), or both. †For definition of favourable procalcitonin kinetics, see previous footnote. ‡According to the protocol, this endpoint was scheduled at day 90. However, data were censored at day 28 because no new events occurred after day 28. §Includes patients dying early.

Table 2: Primary and secondary study endpoints

Resultados secundarios

6%

Progresión a disfunción orgánica

Con claritromicina vs. 17% con placebo (p=0,0041)

13%

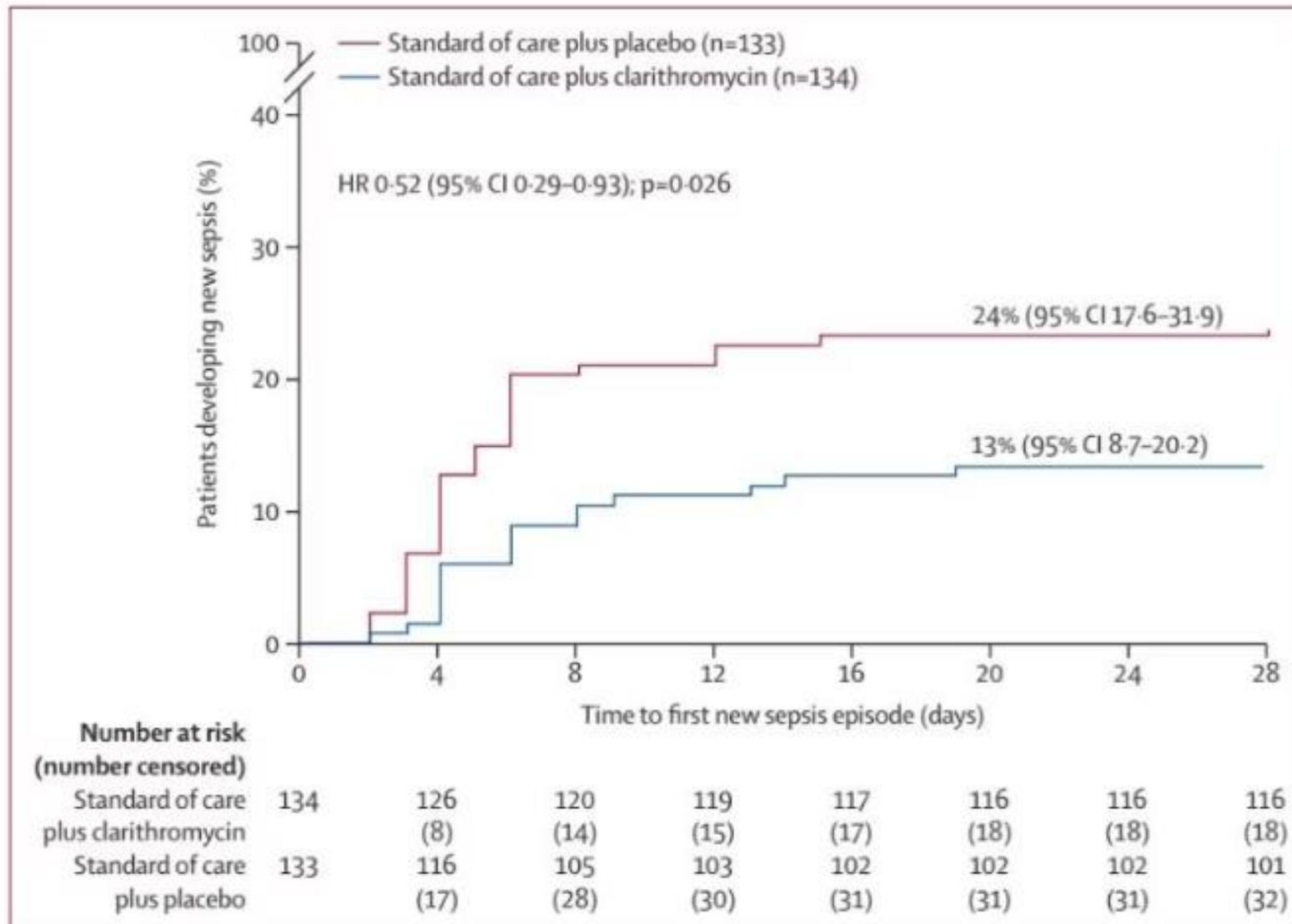
Desarrollo de nueva sepsis

Con claritromicina vs. 24% con placebo (p=0,029)

79%

Alta hospitalaria vivo

Con claritromicina vs. 62% con placebo (p=0,031)



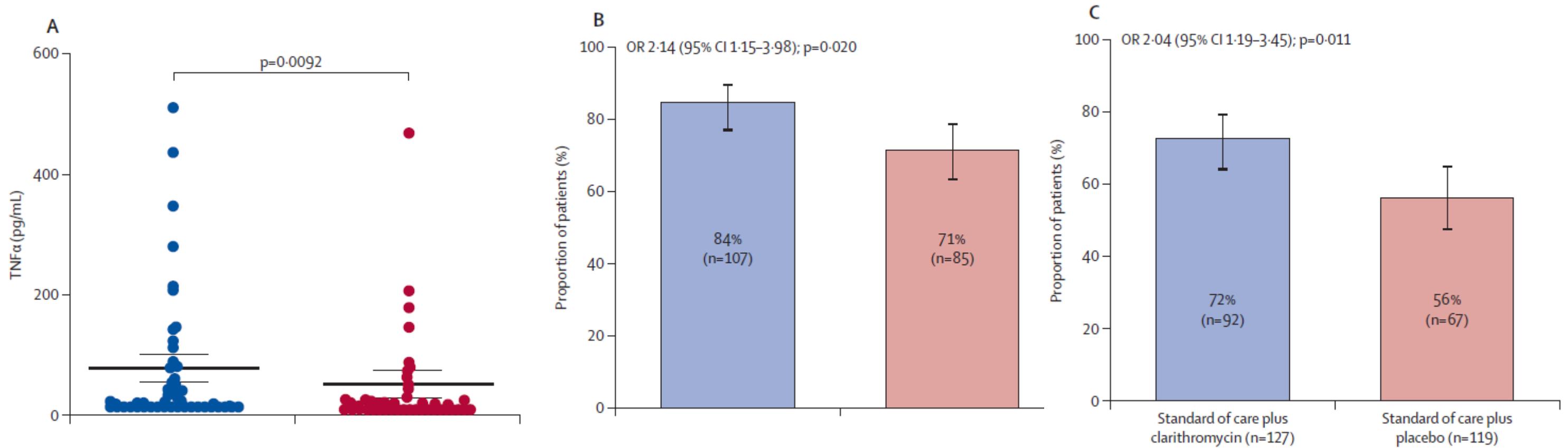
Otros resultados significativos:

- Éxito clínico al final del tratamiento: 32% vs. 17% (p=0,0067)
- Éxito clínico en visita de curación: 69% vs. 53% (p=0,012)
- Mortalidad a 28 días: 20% vs. 26% (p=0,25)
- Mortalidad a 90 días: 34% vs. 38% (p=0,61)

Figura: Tiempo hasta un nuevo episodio de sepsis durante los primeros 28 días de seguimiento

Efecto del tratamiento con claritromicina sobre la cinética de citocinas al día 4

Respalda el efecto inmunomodulador de la claritromicina, al reducir los niveles de IL-10 y atenuar la sobreproducción de citocinas proinflamatorias como TNF- α , contribuyendo así a una respuesta inmune más equilibrada.



(A) Menor producción de TNF- α

(B) Mayor proporción de pacientes con reducción significativa de IL-10

(C) Mayor proporción de pacientes con reducción marcada en la razón IL-8/IL-10

Relevancia clínica

Mecanismo inmunológico

La claritromicina podría revertir la inmunoparálisis de los monocitos, por la mayor expresión de HLA-DR y la menor concentración sérica de IL-10..

Evidencia para guías

Primer ensayo aleatorizado que respalda las recomendaciones actuales de añadir macrólidos al tratamiento de la NAC.



Impacto clínico

La adición de claritromicina se asoció a un beneficio clínico claro en cuanto a menor progresión a disfunción orgánica, menor desarrollo de sepsis nueva.

Seguridad

No hubo diferencias significativas en eventos adversos graves entre los grupos (43% vs. 53%, $p=0,14$). Ninguno se relacionó con el fármaco.

Este ensayo demostró que la adición de claritromicina al tratamiento estándar de la neumonía adquirida en la comunidad con al menos rasgos moderados de sepsis mejora la respuesta clínica precoz y atenúa la carga inflamatoria del huésped.

Limitaciones del estudio



Población seleccionada

Se incluyeron pacientes con elevada carga inflamatoria (SIRS y SOFA altos), lo cual era necesario para evaluar el efecto inmunomodulador, pero limita la generalización.



Identificación de patógenos

Solo se identificó el patógeno en el 55% de los casos, y la microbiología difiere de otros estudios como EPIC, posiblemente por el perfil de gravedad y el contexto post-COVID.

Investigating the effect of enhanced cleaning and disinfection of shared medical equipment on health-care-associated infections in Australia (CLEEN): a stepped-wedge, cluster randomised, controlled trial

Katrina Browne, Nicole M White, Philip L Russo, Allen C Cheng, Andrew J Stewardson, Georgia Matterson, Peta E Tehan, Kirsty Graham, Maham Amin, Maria Northcote, Martin Kiernan, Jennie King, David Brain, Brett G Mitchell



Lancet Infect Dis 2024;
24: 1347–56
Published Online
August 13, 2024
[https://doi.org/10.1016/
S1473-3099\(24\)00399-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(24)00399-2)

Investigación del efecto de la limpieza y desinfección mejoradas del equipamiento médico compartido sobre las infecciones asociadas a la atención sanitaria en Australia (CLEEN)

Estudio CLEEN: Ensayo controlado aleatorizado por conglomerados escalonado

Efecto de la limpieza mejorada de equipos médicos compartidos en infecciones hospitalarias

Antecedentes

Escasez de evidencia de alta calidad sobre la limpieza rutinaria de equipos médicos compartidos.

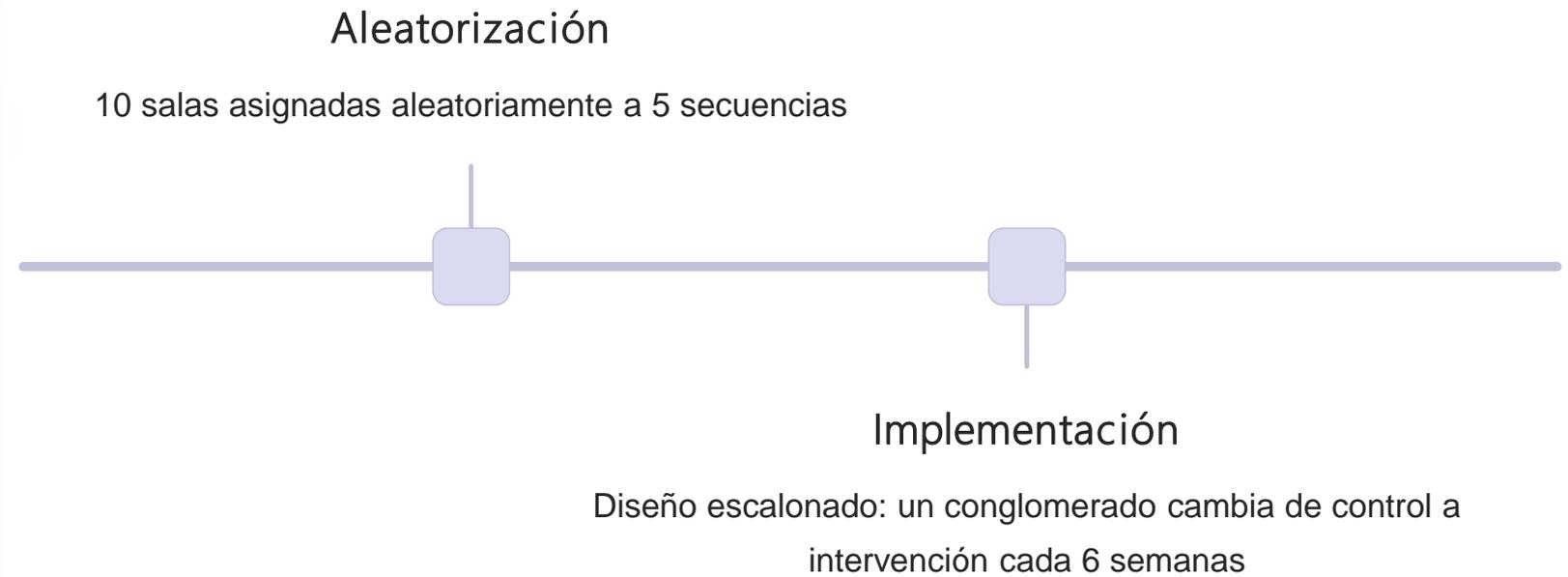
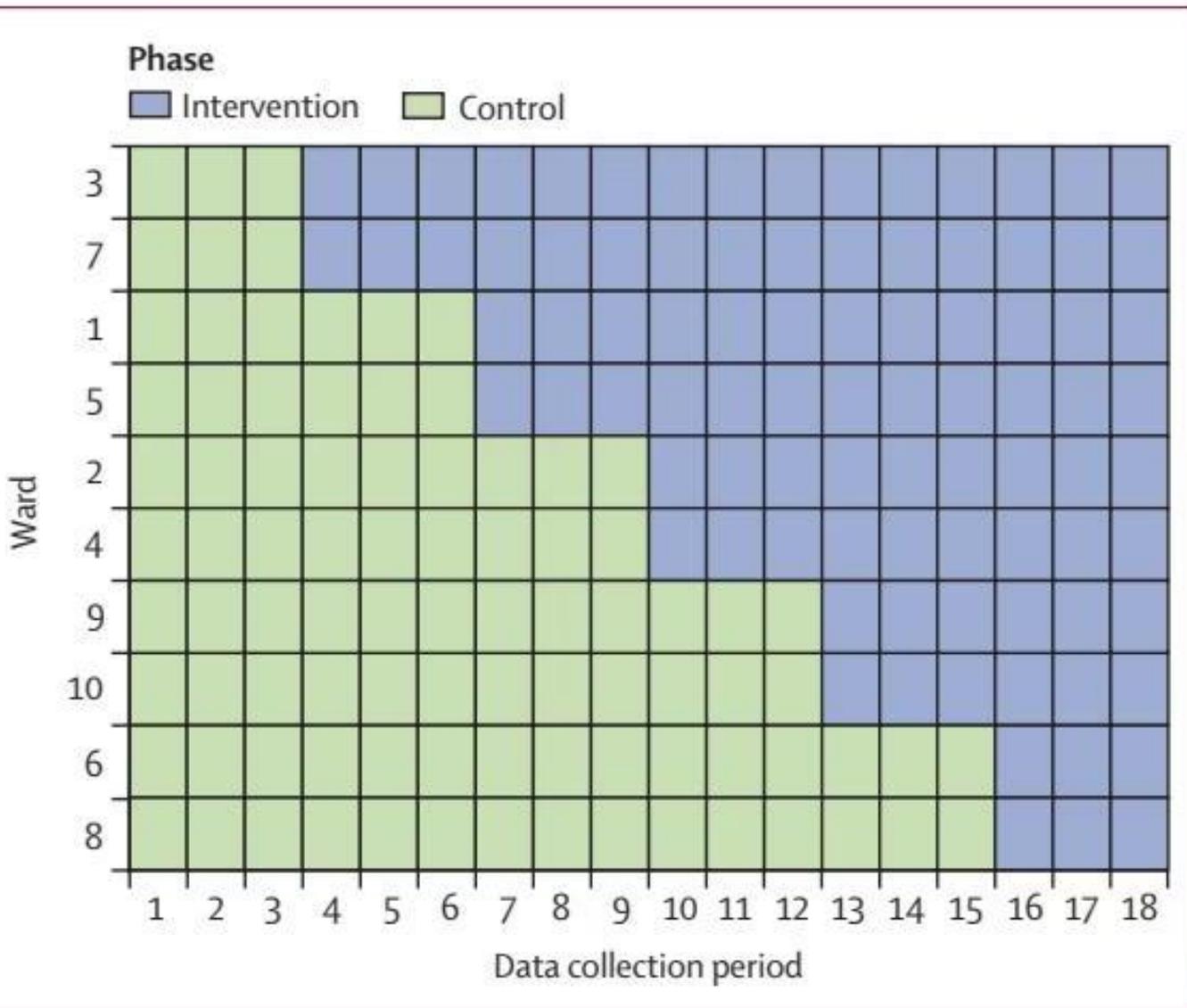
Objetivo

Evaluar el efecto de la limpieza y desinfección mejorada de equipos médicos compartidos en las infecciones asociadas a la atención sanitaria (IAAS).

Metodología

Ensayo controlado aleatorizado por conglomerados con diseño escalonado en diez salas de un hospital en Nueva Gales del Sur, Australia, controlado y enmascarado para el evaluador.

Diseño del estudio



- 5002 pacientes hospitalizados en 10 salas del hospital
- Las salas conocían su asignación dos semanas antes del inicio de la intervención.
- El investigador que recogía los datos primarios y de auditoría estaba cegado a la asignación de tratamiento.

Intervención multimodal



Tiempo adicional

3 horas adicionales de limpieza por día laborable en cada sala



Limpieza dedicada

Limpieza y desinfección de equipos médicos compartidos por 21 empleados dedicados



Educación

Formación inicial y sesiones de actualización cada 12 semanas



Auditoría y retroalimentación

Evaluación quincenal con marcadores fluorescentes y retroalimentación al personal

Métodos de evaluación



Resultado primario

Número de casos confirmados de IAAS medidos mediante encuesta de prevalencia puntual estandarizada cada 2 semanas.

- Bacteriemias
- ITUs
- Neumonías
- Infecciones de sitio quirúrgico



Exclusiones específicas (ajuste en el análisis)

Se excluyó COVID-19 por incertidumbre sobre transmisión por fómites.

También infecciones de ojos, oídos, nariz, boca y garganta, debido a su alta prevalencia local.



Auditoría de limpieza

Puntos de marcador fluorescente en 12 equipos médicos compartidos, inspeccionados 24-36h después.



Análisis estadístico

Modelos lineales mixtos generalizados para analizar resultados primarios y secundarios a nivel de sala.

Resultados principales

34.5%

Reducción relativa

En infecciones asociadas a la atención sanitaria

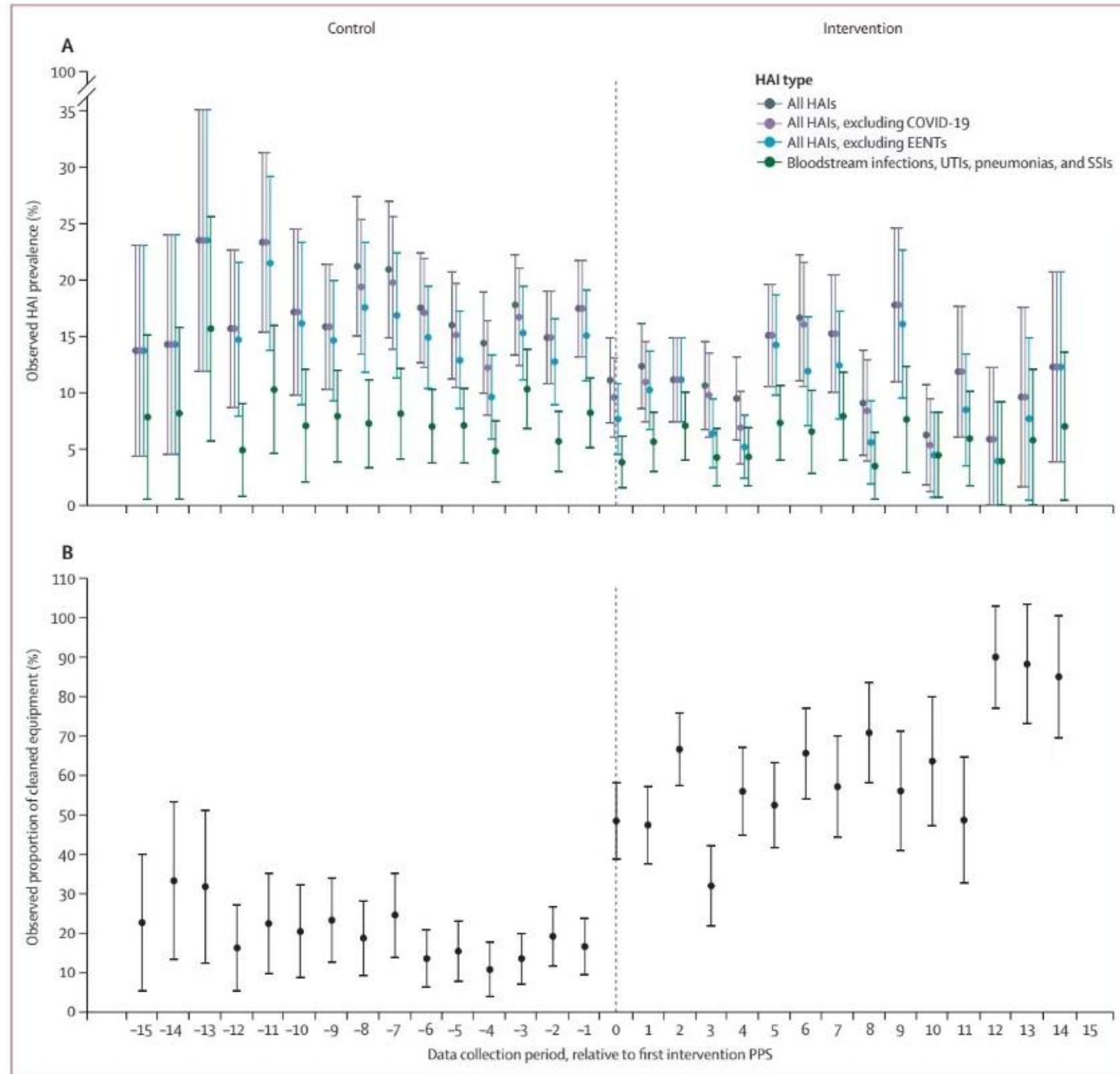
5.2%

Reducción absoluta

En la prevalencia de IAAS

Panel A: Muestra la prevalencia de infecciones asociadas a la atención sanitaria comparando la fase de control con la fase de intervención.

Panel B: Muestra la proporción de equipamiento médico compartido que fue limpiado en cada periodo de recogida de datos.



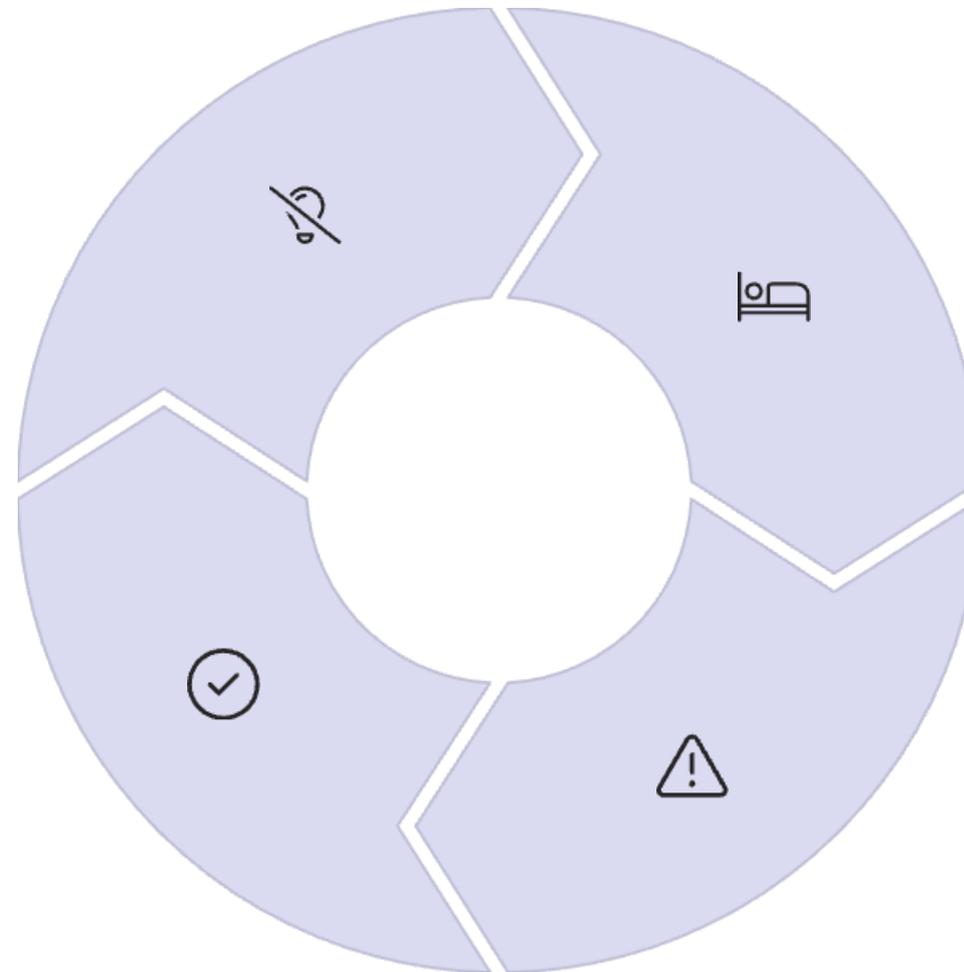
Relevancia clínica

Hallazgos clave

Primera evidencia de que la limpieza mejorada de equipos médicos compartidos reduce significativamente las IAAS.

Implicaciones

Necesidad de asignar responsabilidades claras y recursos suficientes para la limpieza de equipos compartidos.



Aplicabilidad

Intervención sencilla y aplicable en diversos entornos sanitarios, no solo hospitales.

Limitaciones

Estudio en un solo centro con alta prevalencia de IAAS.

La intervención reafirma la importancia de un entorno clínico limpio y tiene implicaciones directas para la seguridad del paciente.

Doxycycline prophylaxis and meningococcal group B vaccine to prevent bacterial sexually transmitted infections in France (ANRS 174 DOXYVAC): a multicentre, open-label, randomised trial with a 2 × 2 factorial design



*Jean-Michel Molina, Beatrice Bercot, Lambert Assoumou, Emma Rubenstein, Michele Algarte-Genin, Gilles Pialoux, Christine Katlama, Laure Surgers, Cécile Bébéar, Nicolas Dupin, Moussa Ouattara, Laurence Slama, Juliette Pavie, Claudine Duvivier, Benedicte Loze, Lauriane Goldwirt, Severine Gibowski, Manon Ollivier, Jade Ghosn, Dominique Costagliola, for the ANRS 174 DOXYVAC Study Group**

*Lancet Infect Dis 2024;
24: 1093–104
Published Online
May 23, 2024
[https://doi.org/10.1016/
S1473-3099\(24\)00236-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(24)00236-6)*

Profilaxis con doxiciclina y vacuna frente al meningococo del grupo B para prevenir infecciones de transmisión sexual bacterianas en Francia

Estudio ANRS 174 DOXYVAC: ensayo multicéntrico, abierto, aleatorizado con diseño factorial 2 × 2

Lancet Infect Dis. 2024;24(10):1093–104. doi:10.1016/S1473-3099(24)00236-6.

Doxiciclina y vacuna meningocócica B para prevenir ITS bacterianas

Justificación

Aumento de ITS en HSH

Objetivo

Evaluar si la profilaxis post-exposición (PEP) con doxiciclina reduce la incidencia de clamidia o sífilis, y si la vacuna meningocócica del grupo B (4CMenB) reduce la incidencia de gonorrea.

Población

556 hombres que tienen sexo con hombres (HSH), VIH negativos, con antecedentes de ITS bacterianas en los 12 meses previos

Diseño

Ensayo aleatorizado, abierto, con diseño factorial 2x2, realizado en diez hospitales de París, Francia.

Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión

- HSH ≥ 18 años
- VIH negativos
- Historia de ITS bacterianas en los 12 meses previos
- Ya incluidos en el estudio ANRS PREVENIR (cohorte de HSH usando PrEP con tenofovir y emtricitabina)

Criterios de exclusión

- Vacunación previa con meningococo grupo B
- Tratamiento actual con doxiciclina
- Alergia a doxiciclina u otra contraindicación para su uso

Diseño y métodos

1

Aleatorización

Asignación 2:1 a doxiciclina PEP o no PEP, y 1:1 a vacuna 4CMenB o no vacuna.

2

Intervenciones

Doxiciclina: 200 mg (2 comprimidos) dentro de las 72h tras sexo sin condón, máximo 3 dosis/semana.

Vacuna: dos inyecciones intramusculares de 4CMenB al inicio y a los 2 meses.

3

Seguimiento

Al menos 12 meses (con visitas cada 3 meses) hasta 24 meses.

4

Evaluación

Pruebas para sífilis, clamidia y gonorrea en cada visita mediante PCR en muestras rectales, faríngeas y orina.

Resultados principales

Primer episodio de clamidia o sífilis:

8.8

Incidencia con doxiciclina PEP

Por 100 personas-año (35 casos en 362 participantes)

53.2

Incidencia sin PEP

Por 100 personas-año (80 casos en 183 participantes)

0.17

Hazard ratio ajustado

Para clamidia o sífilis (IC 95% 0,12-0,26; $p < 0,0001$)

Incidencia por 100 personas-año del primer episodio de ITS. Hazard ratio ajustado para clamidia o sífilis: 0,17 (IC 95% 0,12-0,26; $p < 0,0001$).

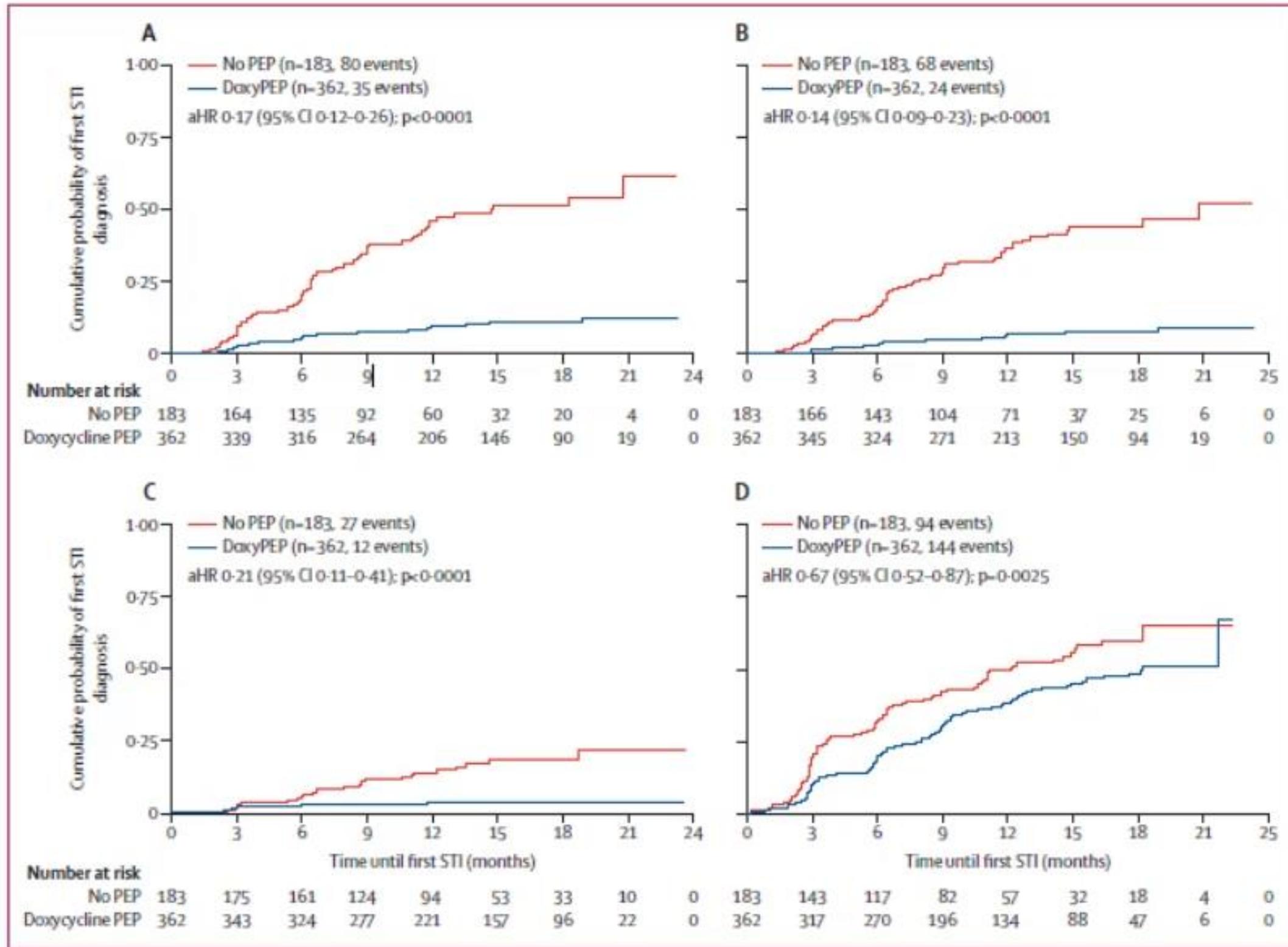


Figure 2: Kaplan-Meier analysis of the probability of the first episode of chlamydia, syphilis, and gonorrhoea in the modified intention-to-treat population Estimates of the probability of the first episode of chlamydia or syphilis (A); chlamydia (B); syphilis (C); and gonorrhoea (D). aHR=adjusted hazard ratio. PEP=post-exposure prophylaxis. STI=sexually transmitted infection.

Eficacia de la vacuna 4CMenB

Incidencia de gonorrea

Grupo vacuna: 58,3 por 100 personas-año (103 eventos en 274 participantes)

Grupo no vacuna: 77,1 por 100 personas-año (122 eventos en 270 participantes)

Hazard ratio ajustado: 0,78 (IC 95% 0,60-1,01; p=0,061)

La vacuna 4CMenB no mostró eficacia estadísticamente significativa para prevenir la gonorrea.

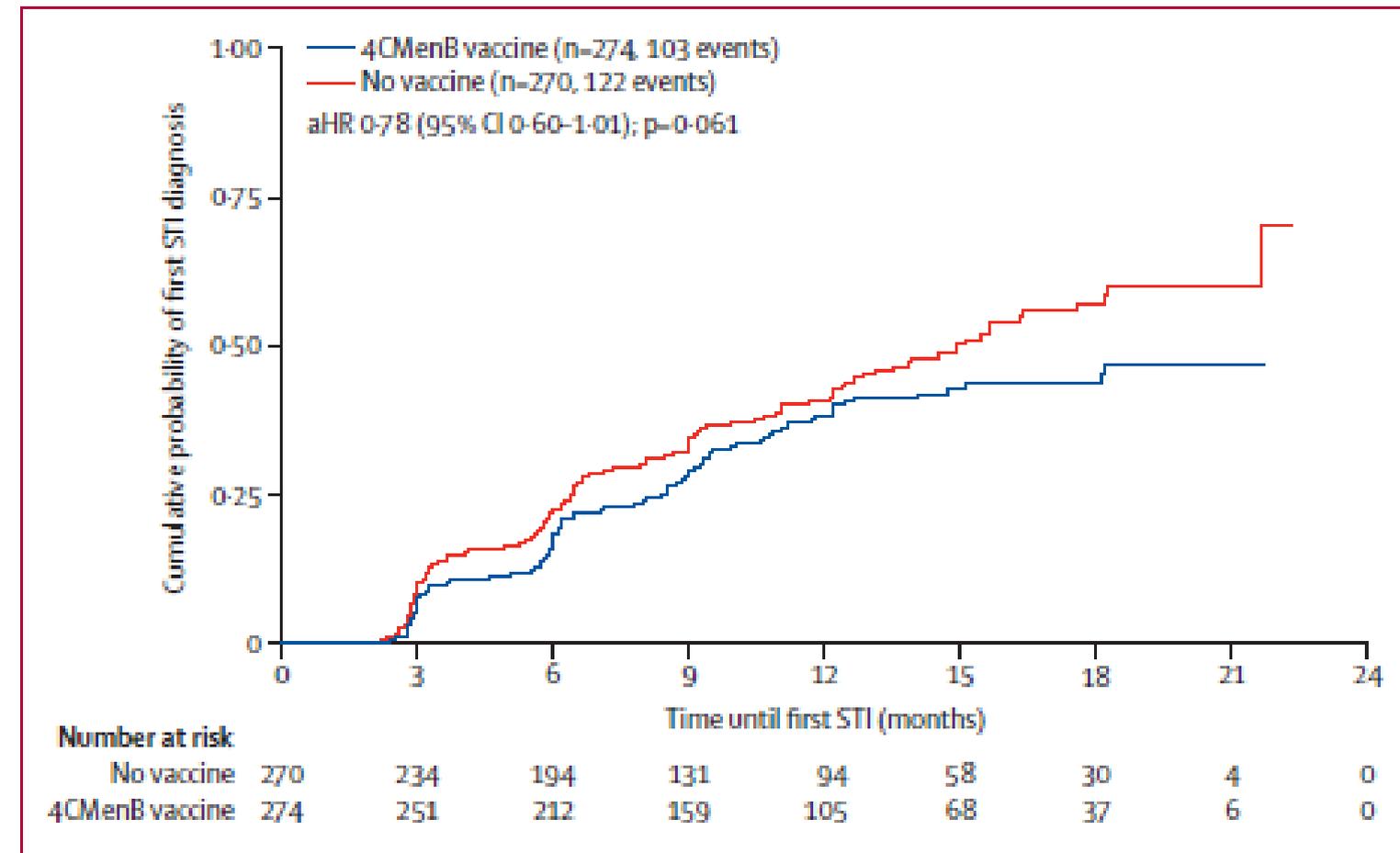


Figure 3: Kaplan-Meier analysis of the probability of the first episode of gonorrhoea in the modified intention-to-treat population

The analysis started at month 3 (ie, 1 month after the second dose of the 4CMenB vaccine). aHR=adjusted hazard ratio. STI=sexually transmitted infection.

Seguridad y eventos adversos



Doxiciclina PEP

- Un evento adverso grave relacionado con el fármaco (erupción fija medicamentosa)
- Seis participantes (2%) discontinuaron doxiciclina por eventos adversos gastrointestinales



Vacuna 4CMenB

- Eventos adversos relacionados: reacciones en el sitio de inyección (46%), astenia (6%), cefaleas (3%)



Resistencia antimicrobiana

- Aumento significativo de resistencia de alto nivel a tetraciclina en *N. gonorrhoeae* en el grupo de doxiciclina

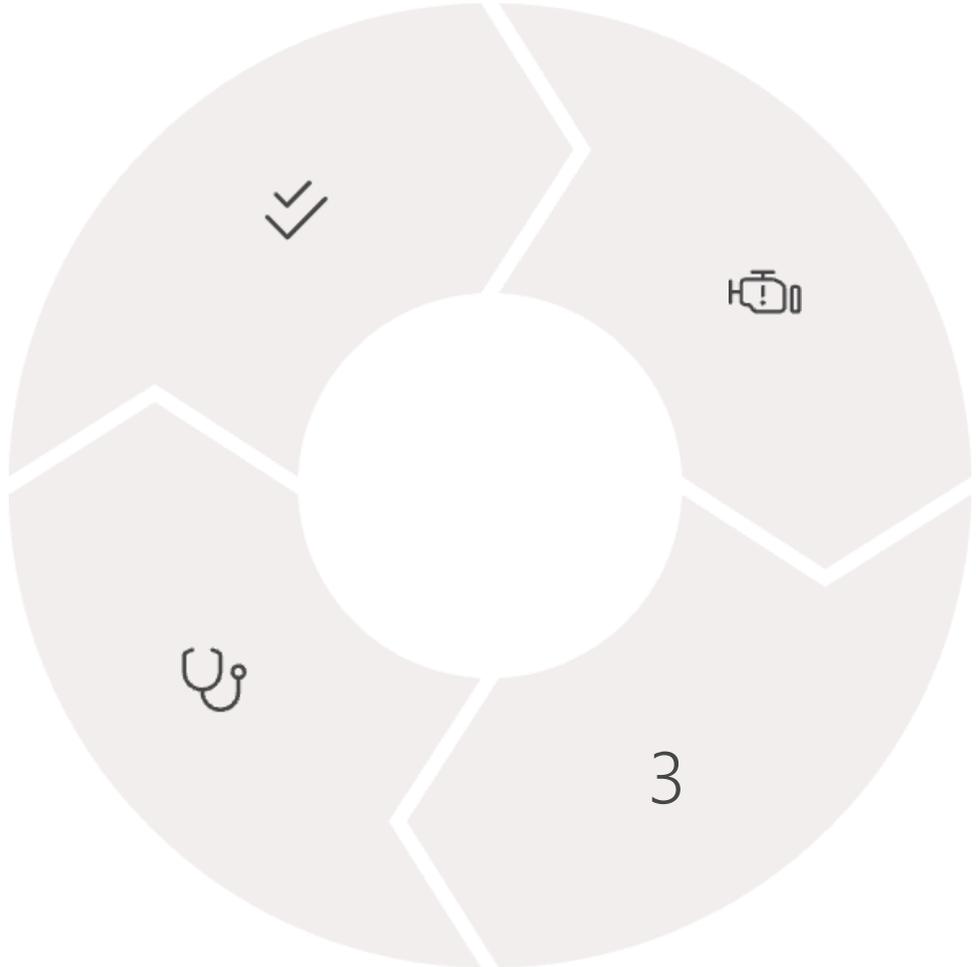
Relevancia clínica

Fortalezas

La doxiciclina PEP reduce significativamente la incidencia de clamidia y sífilis en HSH.

Aplicabilidad

Doxiciclina PEP podría implementarse en HSH con historia de ITS, pero se necesitan estudios en otras poblaciones.



Limitación

Solo incluye HSH

Implicaciones

Monitorización necesaria de resistencia antimicrobiana y efectos en el microbioma.

*Muchas
Gracias!*