

Pregunta 18. En personas con COVID-19, ¿se debería usar azitromicina para el tratamiento de esta enfermedad?

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
18	Personas con COVID-19	• Azitromicina / placebo	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Necesidad de VMI • Resolución o mejoría de los síntomas • Hospitalización • Eventos adversos graves

Búsqueda de RS:

Se tomó como referencia la RS PAHO en 29ª edición (2021)(2). Para esta pregunta clínica, la RS de PAHO realizó la búsqueda hasta el 11 de noviembre de 2021, producto de ello, incluyó 10 ECA.

Tabla de Resumen de Evidencia (Summary of Findings, SoF):

Autores: David Garcia Gomero Intervención: Azitromicina Comparador: Atención estándar o placebo Bibliografía por desenlace: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad: RS de PAHO (2021) • Necesidad de ventilación mecánica invasiva: RS de PAHO (2021) • Resolución o mejoría de los síntomas: RS de PAHO (2021) • Eventos adversos graves: RS de PAHO (2021) 							
Beneficios:							
Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Atención estándar o placebo	Azitromicina	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Importancia
Mortalidad	3 ECA ¹	160 por 1000	162 por 1000	RR: 1.01 (0.92 a 1.10)	2 más por 1000 (de 13 menos a 16 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	CRÍTICO
Necesidad de ventilación mecánica invasiva	3 ECA ¹	173 por 1000	163 por 1000	RR: 0.94 (0.78 a 1.13)	10 menos por 1000 (de 38 menos a 22 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	CRÍTICO
Resolución o mejora de los síntomas	3 ECA ¹	606 por 1000	618 por 1000	RR: 1.02 (0.99 a 1.04)	12 más por 1000 (de 6 menos a 24 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Hospitalización	2 ECA ¹	102 por 1000	100 por 1000	RR: 0.98 (0.52 a 1.86)	2 menos por 1000 (de 49 menos a 88 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^{b,c}	IMPORTANTE
Daños:							
Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Atención estándar o placebo	Azitromicina	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Importancia
Eventos adversos graves	1 ECA ¹	102 por 1000	125 por 1000	RR: 1.23 (0.51 a 2.96)	23 más por 1000 (de 50 menos a 200 más)	⊕○○○ MUY BAJA ^{b,c}	CRÍTICO

IC 95%: Intervalo de confianza al 95%; **RR:** Riesgo relativo

Explicaciones:

- a. Se disminuyó un nivel de evidencia por inconsistencia, dado que los intervalos de confianza no se superponen y se tienen resultados que se contraponen.
- b. Se disminuyó un nivel de evidencia por riesgo de sesgo, dado al inadecuado/falta de cegamiento de los participantes y el personal, lo que resulta en un potencial sesgo de realización.
- c. Se disminuyó un nivel de evidencia por imprecisión, dado el bajo número de pacientes estudiados.

Referencias:

1. Pan American Health Organization, 2021. Ongoing Living Update of COVID-19 Therapeutic Options: Summary of Evidence. Rapid Review, 12 November 2021. PAHO/IMS/EIH/COVID-19/21-019 [citado 29 Nov 2021]. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52719>.

Tabla de la Evidencia a la Decisión (*Evidence to Decision, EtD*):

Presentación:

Pregunta 27: En personas con COVID-19, ¿se debería usar azitromicina para el tratamiento de esta enfermedad?	
Población:	Personas con COVID-19
Intervención:	Azitromicina
Comparador:	Atención estándar o placebo
Desenlaces principales:	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Necesidad de VMI • Resolución o mejoría de los síntomas • Hospitalización • Eventos adversos graves
Escenario:	EsSalud
Perspectiva:	Recomendación clínica – poblacional
Conflictos de intereses:	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con respecto a esta pregunta

Evaluación:

Beneficios:					
¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?					
Juicio	Evidencia				Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ● Trivial ○ Pequeño ○ Moderado ○ Grande ○ Varía ○ Se desconoce 	Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	El GEG consideró que el uso de azitromicina no reduce la mortalidad ni la necesidad de ventilación mecánica invasiva en los pacientes hospitalizados por COVID-19. Por lo tanto, el GEG considero que los beneficios de la administración de azitromicina son triviales.
	Mortalidad	3 ECA	RR: 1.01 (0.92 a 1.10)	2 más por 1000 (de 13 menos a 16 más)	
	Necesidad de ventilación mecánica invasiva	3 ECA	RR: 0.94 (0.78 a 1.13)	10 menos por 1000 (de 38 menos a 22 más)	
	Resolución o mejora de los síntomas	3 ECA	RR: 1.02 (0.99 a 1.04)	12 más por 1000 (de 6 menos a 24 más)	
	Hospitalización	2 ECA	RR: 0.98 (0.52 a 1.86)	2 menos por 1000 (de 49 menos a 88 más)	

Daños:																				
¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?																				
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales																		
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Grande <input type="radio"/> Moderado <input type="radio"/> Pequeño <input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Varía <input checked="" type="radio"/> Se desconoce 	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Desenlaces (outcomes)</th> <th>Número y Tipo de estudios</th> <th>Efecto relativo (IC 95%)</th> <th>Diferencia (IC 95%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Eventos adversos graves</td> <td>1 ECA</td> <td>RR: 1.23 (0.51 a 2.96)</td> <td>23 más por 1000 (de 50 menos a 200 más)</td> </tr> </tbody> </table>	Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Eventos adversos graves	1 ECA	RR: 1.23 (0.51 a 2.96)	23 más por 1000 (de 50 menos a 200 más)	Aunque la evidencia presentada no reporto diferencias en la frecuencia de eventos adversos, el GEG consideró que los daños de la administración de azitromicina se desconocen										
	Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)																
Eventos adversos graves	1 ECA	RR: 1.23 (0.51 a 2.96)	23 más por 1000 (de 50 menos a 200 más)																	
Certeza de la evidencia:																				
¿Cuál es la certeza general de la evidencia?																				
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales																		
<ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="radio"/> Muy baja <input type="radio"/> Baja <input type="radio"/> Moderada <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> No se evaluaron estudios 	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Desenlaces (outcomes)</th> <th>Certeza</th> <th>Importancia</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mortalidad</td> <td>⊕⊕⊕○ MODERADA</td> <td>CRÍTICO</td> </tr> <tr> <td>Necesidad de ventilación mecánica invasiva</td> <td>⊕⊕⊕○ MODERADA</td> <td>CRÍTICO</td> </tr> <tr> <td>Resolución o mejora de los síntomas</td> <td>⊕⊕⊕⊕ ALTA</td> <td>IMPORTANTE</td> </tr> <tr> <td>Hospitalización</td> <td>⊕○○○ MUY BAJA</td> <td>IMPORTANTE</td> </tr> <tr> <td>Eventos adversos graves</td> <td>⊕○○○ MUY BAJA</td> <td>CRÍTICO</td> </tr> </tbody> </table>	Desenlaces (outcomes)	Certeza	Importancia	Mortalidad	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO	Necesidad de ventilación mecánica invasiva	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO	Resolución o mejora de los síntomas	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE	Hospitalización	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE	Eventos adversos graves	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO	Se considerará una certeza de la evidencia muy baja debido a que esta se corresponde la valoración de los desenlaces críticos como eventos adversos graves.
	Desenlaces (outcomes)	Certeza	Importancia																	
	Mortalidad	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO																	
	Necesidad de ventilación mecánica invasiva	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO																	
	Resolución o mejora de los síntomas	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE																	
	Hospitalización	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE																	
Eventos adversos graves	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO																		
Desenlaces importantes para los pacientes:																				
¿La tabla SoF considera todos los desenlaces importantes para los pacientes?																				
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales																		
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input checked="" type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí 		El GEG consideró que probablemente sí se han incluido los desenlaces importantes para los pacientes																		
Balance de los efectos:																				
¿El balance entre beneficios y daños favorece a la intervención o al comparador? (tomar en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)																				
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales																		
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Favorece al comparador <input checked="" type="radio"/> Probablemente favorece al comparador <input type="radio"/> No favorece a la intervención ni al comparador <input type="radio"/> Probablemente favorece a la intervención <input type="radio"/> Favorece a la intervención <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce 		El GEG consideró que el uso de azitromicina posiblemente no disminuye el riesgo de mortalidad ni de la necesidad de ventilación mecánica invasiva y los daños se desconocen. Por ello, el GEG consideró que el balance de los efectos probablemente favorece al comparador.																		
Uso de recursos:																				
¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador?																				
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales																		
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Costos extensos <input checked="" type="radio"/> Costos moderados <input type="radio"/> Costos o ahorros insignificantes <input type="radio"/> Ahorros moderados <input type="radio"/> Ahorros extensos <input type="radio"/> Varía 	<p>Gastos de la intervención frente al comparador:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Costo aproximado de Azitromicina 500 mg (Dosis de 500 mg cada 24 por 10 días), por paciente 10,20 soles. Si se considera 1 533 121 casos confirmados para el 30 de marzo de 2021 sería 15 637 834 soles. <p>Fuente: Observatorio de Productos Farmacéuticos</p>	El GEG consideró que los costos que involucran el uso de azitromicina incurrirían en costos moderados si consideramos la población objetivo. Además, se consideró que los costos no serían justificables.																		

o Se desconoce	Disponible en: http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/	
Inequidad:		
¿Al preferir la intervención en lugar del comparador, se afecta la equidad? (Inequidad: desfavorecer a poblaciones vulnerables como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc.)		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> Reducido <input checked="" type="radio"/> Probablemente reduce la equidad <input type="radio"/> Probablemente no tenga impacto <input type="radio"/> Probablemente incrementa la equidad <input type="radio"/> Incrementa la equidad <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		El GEG consideró que si se administra azitromicina como tratamiento para los pacientes hospitalizados por COVID-19, probablemente la equidad se reduciría, debido a que limitaría la disponibilidad de la azitromicina como tratamiento en los casos en los que estén indicados.
Aceptabilidad:		
¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input checked="" type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		Personal de salud: El GEG consideró que luego de conocer la evidencia sobre los beneficios y daños de la intervención, la mayoría del personal de salud probablemente no considere aceptable el uso de azitromicina Pacientes: El GEG consideró que luego de informar sobre el beneficio trivial de la intervención, probablemente la mayoría de los pacientes no considere aceptable recibir azitromicina como tratamiento para el COVID-19
Factibilidad:		
¿La intervención es factible de implementar?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input checked="" type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce		El GEG consideró que, si la intervención diera evidencia de algún beneficio esta sí sería factible de implementarse en el sistema de salud

Resumen de los juicios:

	JUICIOS						
BENEFICIOS	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	Se desconoce
DAÑOS	Grande	Moderada		Pequeño	Trivial	Varía	Se desconoce
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja		Moderada	Alta	Ningún estudio incluido	
CONSIDERA TODOS LOS DESENLACES IMPORTANTES	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí		
BALANCE DE BENEFICIOS / DAÑOS	Favorece al comparador	Probablemente favorece al comparador	No favorece a la intervención ni al comparador	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	Se desconoce

USO DE RECURSOS	Costos extensos	Costos moderados	Costos y ahorros despreciables	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	Se desconoce
EQUIDAD	Reducido	Probablemente reducido	Probablemente ningún impacto	Probablemente aumentado	Aumentado	Varía	Se desconoce
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
RECOMENDACIÓN FINAL: SI LA PREGUNTA ES SOBRE USAR O NO UNA INTERVENCIÓN	Recomendación fuerte en contra de la intervención	Recomendación condicional en contra de la intervención		Recomendación condicional a favor de la intervención	Recomendación fuerte a favor de la intervención	No emitir recomendación	

Recomendaciones y justificación:

Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación	Recomendación
<p>Dirección: La azitromicina posiblemente no disminuya el riesgo de mortalidad ni de necesidad de ventilación mecánica. Tampoco tiene efecto sobre la mejoría o remisión de síntomas. Además, si bien no se reportaron eventos adversos serios, es probable que estos aún se desconozcan. Por ello, se decidió emitir una recomendación en contra del uso de Azitromicina como tratamiento de COVID-19 fuera del contexto de un ensayo clínico aleatorizado.</p> <p>Fuerza: Considerando que la certeza de la evidencia fue baja, que los costos serían moderados e injustificables, su implementación podría generar inequidad al conllevar un costo de oportunidad de no poder destinar recursos a otras intervenciones que sí resultan beneficiosas. Además de que, la mayoría de los profesionales de salud no aceptaría brindarla ni un grupo importante de pacientes, recibirla. El GEG se decidió emitir una recomendación fuerte.</p>	<p>En personas con COVID-19, recomendamos no administrar azitromicina para el tratamiento ambulatorio u hospitalario de esta enfermedad.</p> <p>Recomendación fuerte en contra Certeza de la evidencia: Muy baja (⊕⊖⊖⊖)</p>