

Pregunta 22. En personas con COVID-19, ¿se debería usar acetilcisteína 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
22	Personas con COVID-19	• Acetilcisteína / 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 3 ECA.

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

Debido a que los estudios presentaron una alta heterogeneidad (diversas poblaciones, dosis empleadas de la acetilcisteína, y tratamientos adicionales heterogéneos), se decidió que no era adecuado realizar un MA. En lugar de ello, se realizó una síntesis narrativa de la evidencia. Además, considerando que 2ECA presentaron alto riesgo de sesgo, debido a que no fueron estudios con un adecuado cegamiento de la intervención, la asignación aleatoria no estaba clara y se tuvo un poco tamaño de la muestra. En base a ello, se decidió realizar la síntesis narrativa en base a los estudios de menor riesgo de sesgo (1 ECA)(45).

<p>Autor: José Montes Alvis; Lesly Chávez Rimache</p> <p>Bibliografía por desenlace:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad: ECA de de Alencar 2020 • Ventilación mecánica: ECA de de Alencar 2020 • Efectos adversos: ECA de de Alencar 2020 					
Beneficios:					
Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Número de participantes	Efectos	Certeza	Importancia
Mortalidad	1 ECA	135	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Un ECA no encontró diferencias en mortalidad con el uso de acetilcisteína en comparación con placebo (24% vs 21%, respectivamente, p=0,64) 	 MUY BAJA ^{a,b,c}	CRÍTICO
Ventilación mecánica invasiva	1 ECA	135	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Un ECA no encontró diferencias en la necesidad de ventilación mecánica con el uso de acetilcisteína en comparación con placebo (9% vs 9%, respectivamente, p=0,94) 	 MUY BAJA ^{a,b,c}	CRÍTICO
Daños:					
Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Número de participantes	Efectos	Certeza	Importancia
Eventos adversos	1 ECA	135	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Un ECA reportó que un paciente vomitó en el grupo que recibió acetilcisteína. 	 MUY BAJA ^{a,b,c}	IMPORTANTE

ECA: Ensayo Clínico Aleatorizado; **IC 95%:** Intervalo de confianza al 95%; **UCI:** Unidad de Cuidados Intensivos

Explicaciones:

- Se disminuyó un nivel de evidencia debido al riesgo de sesgo poco claro en el ocultamiento de la asignación y al desbalance entre los grupos de intervención y control
- Se disminuyó dos niveles de evidencia por imprecisión dada la cantidad de eventos y el pequeño tamaño de la muestra
- Se disminuyó un nivel de evidencia por probable sesgo de publicación

Referencias:

- 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 40: En personas con COVID-19, ¿se debería usar acetilcisteína para el tratamiento de esta enfermedad?	
Población:	Personas con COVID-19
Intervención:	Acetilcisteína
Comparador:	Atención estándar o placebo
Desenlaces principales:	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Necesidad de VMI • 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 	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Desenlaces (<i>outcomes</i>)</th> <th>Número y Tipo de estudios</th> <th>Efectos</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mortalidad</td> <td>1 ECA</td> <td>Un ECA no encontró diferencias en mortalidad con el uso de acetilcisteína en comparación con placebo (24% vs 21%, respectivamente, p=0,64)</td> </tr> <tr> <td>Necesidad de ventilación mecánica invasiva</td> <td>1 ECA</td> <td>Un ECA no encontró diferencias en la necesidad de ventilación mecánica con el uso de acetilcisteína en comparación con placebo (9% vs 9%, respectivamente, p=0,94)</td> </tr> </tbody> </table>	Desenlaces (<i>outcomes</i>)	Número y Tipo de estudios	Efectos	Mortalidad	1 ECA	Un ECA no encontró diferencias en mortalidad con el uso de acetilcisteína en comparación con placebo (24% vs 21%, respectivamente, p=0,64)	Necesidad de ventilación mecánica invasiva	1 ECA	Un ECA no encontró diferencias en la necesidad de ventilación mecánica con el uso de acetilcisteína en comparación con placebo (9% vs 9%, respectivamente, p=0,94)	<p>El GEG consideró que el uso de estatinas no reduce la mortalidad ni la necesidad de ventilación mecánica invasiva en los pacientes hospitalizados por COVID-19. Por lo tanto, el GEG consideró que los beneficios de la administración de acetilcisteína son triviales.</p>
	Desenlaces (<i>outcomes</i>)	Número y Tipo de estudios	Efectos								
	Mortalidad	1 ECA	Un ECA no encontró diferencias en mortalidad con el uso de acetilcisteína en comparación con placebo (24% vs 21%, respectivamente, p=0,64)								
Necesidad de ventilación mecánica invasiva	1 ECA	Un ECA no encontró diferencias en la necesidad de ventilación mecánica con el uso de acetilcisteína en comparación con placebo (9% vs 9%, respectivamente, p=0,94)									
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"> ○ Grande ○ Moderado ○ Pequeño ● Trivial ○ Varía ○ Se desconoce 	Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Efectos	Dado que la evidencia presentada no reportó eventos adversos, el GEG consideró que, en base a evidencia indirecta, los daños de la administración de acetilcisteína son triviales.
	Efectos adversos	1 ECA	Un ECA reportó que un paciente vomitó en el grupo que recibió acetilcisteína.	
Certeza de la evidencia: ¿Cuál es la certeza general de la evidencia?				
Juicio	Evidencia			Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ● Muy baja ○ Baja ○ Moderada ○ Alta ○ No se evaluaron estudios 	Desenlaces (outcomes)	Certeza	Importancia	Para la certeza de la evidencia en general, el GEG consideró la certeza más baja de los desenlaces críticos. Por ello, la certeza general fue muy baja
	Mortalidad	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO	
	Necesidad de ventilación mecánica invasiva	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO	
	Efectos adversos	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE	
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"> ○ No ○ Probablemente no ● Probablemente sí ○ 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"> ○ 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 				El GEG consideró que el uso de acetilcisteína posiblemente no disminuye el riesgo de mortalidad ni de la necesidad de ventilación mecánica invasiva y los daños serían triviales. 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"> ○ Costos extensos ○ Costos moderados ● Costos o ahorros insignificantes ○ Ahorros moderados ○ Ahorros extensos ○ Varía ○ Se desconoce 	<p>Gastos de la intervención frente al comparador: aproximadamente el incremento del costo de realizar la intervención oscila entre un 200 a 400%.</p> <p>Presentaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Acetilcisteína 200 mg (sobre) = S/0.80 <p>Fuente: Observatorio de Productos Farmacéuticos Disponible en: http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/</p>			El GEG consideró que los costos que involucran el uso de acetilcisteína incurrirían en costos pequeños. Además, se consideró que los costos no serían justificables.
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
○ Reducido ● Probablemente reduce la equidad ○ Probablemente no tenga impacto ○ Probablemente incrementa la equidad ○ Incrementa la equidad ○ Varía ○ Se desconoce		El GEG consideró que si se administra acetilcisteína como tratamiento para los pacientes hospitalizados por COVID-19, probablemente la equidad se reduciría, debido a que limitaría la disponibilidad de la acetilcisteína como tratamiento en sus indicaciones clínicas aceptadas.
Aceptabilidad: ¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
○ No ● Probablemente no ○ Probablemente sí ○ Sí ○ Varía ○ Se desconoce		<p>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 acetilcisteína.</p> <p>Pacientes: El GEG consideró que luego de informar sobre el beneficio trivial de la intervención, probablemente la mayoría de los pacientes probablemente no considere aceptable recibir acetilcisteína como tratamiento para el COVID-19</p>
Factibilidad: ¿La intervención es factible de implementar?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
○ No ○ Probablemente no ● Probablemente sí ○ Sí ○ Varía ○ Se desconoce	El Seguro Social de Salud de Perú (EsSalud), cuenta con las siguientes presentaciones: Presentaciones: <ul style="list-style-type: none"> • Acetilcisteína 200 mg (sobre) = S/0.80 • Acetilcisteína 200 mg/mL x 10 mL (ampolla) • Acetilcisteína 100 mg/5mL (jarabe) 	<p>Disponibilidad de fármacos: El GEG consideró que se tiene a disposición la acetilcisteína (acetilcisteína 200 mg [sobre]; acetilcisteína 200 mg/mL x 10mL [ampolla]) y actualmente está disponible en el Seguro Social de Perú (EsSalud). Además, para la administración de esta intervención, no se requiere de una logística adicional que demande el uso de recursos administrativos, de personal de salud, entre otros. Por lo tanto, el GEG consideró que probablemente sí sería factible de implementarlo.</p>

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 LAPREGUNTA 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 acetilcisteína posiblemente no disminuya el riesgo de mortalidad ni de necesidad de ventilación mecánica. Además, si bien no se reportaron eventos adversos serios, el GEG consideró que los costos serían moderados y no serían justificables. Por ello, se decidió emitir una recomendación en contra del uso de acetilcisteína como tratamiento de COVID-19 fuera del contexto de un ensayo clínico aleatorizado.</p> <p>Fuerza: debido a que la certeza de la evidencia fue muy baja y solo se contó con un solo ECA de 135 participantes, el GEG decidió emitir una recomendación condicional.</p>	<p>En personas con COVID-19, sugerimos no administrar acetilcisteína para el tratamiento ambulatorio u hospitalario de esta enfermedad fuera del contexto de un ensayo clínico aleatorizado.</p> <p>Recomendación condicional en contra Certeza de la evidencia: Muy baja (⊕⊖⊖⊖)</p>

Puntos de BPC:

El GEG consideró relevante emitir el siguiente BPC respecto a la pregunta clínica desarrollada.

Justificación	Punto de BPC
Los pacientes en ventilación mecánica invasiva en la UCI por IRA pueden experimentar acumulación de moco debido a varias razones que incluyen infección, debilidad muscular, disfunción mucociliar y supresión del reflejo de la tos debido a la analgesia y la sedación. Por lo que parte del manejo de fisioterapia respiratoria, incluye el uso de agentes mucoactivos como la acetilcisteína. (46)	En personas con COVID-19 y con indicación de acetilcisteína para el tratamiento de enfermedades respiratorias crónicas y/o manejo de secreciones, no discontinuar su uso.