

Pregunta 24. En personas con COVID-19, ¿se debería usar antiagregantes plaquetarios 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
24	Personas con COVID-19	• Antiagregantes plaquetarios / 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. Para los eventos adversos, se realizó una búsqueda independiente de revisiones sistemáticas en la plataforma L.OVE y en la base de datos Medline a través de Pubmed; de acuerdo a ello, se seleccionó la RS de Zheng et al.(47) (2019), debido a que realizó un MA de ECA y fue la más actualizada con una puntuación de AMSTAR-II de 14.

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

<p>Autora: Lesly Karem Chávez Rimache Intervención: Aspirina Comparador: Atención estándar o placebo Bibliografía por desenlace:</p> <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) • Sangrado mayor: RS de Zheng (2019) • Hemorragia intracraneal: RS de Zheng (2019) • Sangrado gastrointestinal mayor: RS de Zheng (2019) 							
Beneficios:							
Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Atención estándar o placebo	Aspirina	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Importancia
Mortalidad	2 ECA ¹	NR	NR	RR: 0.96 (0.90 a 1.03)	6 menos por 1000 (de 16 menos a 5 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	CRÍTICO
Necesidad de ventilación mecánica invasiva	2 ECA ¹	NR	NR	RR: 0.95 (0.87 a 1.05)	8 menos por 1000 (de 22 menos a 9 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	CRÍTICO
Mejoría o resolución de síntomas a los 28 días	2 ECA ¹	NR	NR	RR: 1.02 (1.0 a 1.04)	10 más por 1000 (de 1 menos a 22 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	IMPORTANTE

Daños:							
Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Atención estándar o placebo	Aspirina	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Importancia
Sangrado mayor	11 ECA ²	1195/75715 (1.6%)	834/73143 (1.1%)	HR: 1.43 (IC 95%: 1.30-1.56)	5 más por 1000 (de 3 más a 6 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^b	IMPORTANTE
Hemorragia intracraneal	12 ECA ²	349/80985 (0.4%)	257/79419 (0.3%)	HR: 1.34 (IC95%: 1.14 a 1.57)	1 más por 1000 (de 0 menos a 2 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^b	IMPORTANTE
Sangrado Gastrointestinal Mayor	10 ECA ²	593/70336 (0.8%)	380/70465 (0.5%)	HR: 1.56 (IC95%: 1.38 a 1.78)	3 más por 1000 (de 2 más a 4 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^b	IMPORTANTE

IC: Intervalo de confianza; **RR:** Razón de Riesgo; **HR:** Razón de Hazard

Explicaciones:

- Se decidió disminuir 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.
- Se decidió disminuir un nivel de evidencia por evidencia indirecta (la población no tenía infección por COVID-19).

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 22 Nov 2021]. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52719>.
- Zheng SL, Roddick AJ. Association of Aspirin Use for Primary Prevention with Cardiovascular Events and Bleeding Events: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA. 2019;321(3):277-87.

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

Presentación:

Pregunta 33: En personas con COVID-19, ¿se debería usar antiagregantes plaquetarios para el tratamiento de esta enfermedad?	
Población:	Personas con COVID-19
Intervención:	Antiagregantes plaquetarios
Comparador:	Atención estándar o placebo
Desenlaces principales:	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Necesidad de VMI • Resolución o mejoría de los síntomas • Sangrado mayor • Hemorragia intracraneal • Sangrado intestinal mayor
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" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">Desenlaces (outcomes)</th> <th style="text-align: center;">Número y Tipo de estudios</th> <th style="text-align: center;">Efecto relativo (IC 95%)</th> <th style="text-align: center;">Diferencia (IC 95%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mortalidad</td> <td style="text-align: center;">2 ECA</td> <td style="text-align: center;">RR: 0.96 (0.90 a 1.03)</td> <td style="text-align: center;">6 menos por 1000 (de 16 menos a 5 más)</td> </tr> <tr> <td>Necesidad de ventilación mecánica invasiva</td> <td style="text-align: center;">2 ECA</td> <td style="text-align: center;">RR: 0.95 (0.87 a 1.05)</td> <td style="text-align: center;">8 menos por 1000 (de 22 menos a 9 más)</td> </tr> <tr> <td>Mejoría o resolución de síntomas a los 28 días</td> <td style="text-align: center;">2 ECA</td> <td style="text-align: center;">RR: 1.02 (1.0 a 1.04)</td> <td style="text-align: center;">10 más por 1000 (de 1 menos a 22 más)</td> </tr> </tbody> </table>	Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Mortalidad	2 ECA	RR: 0.96 (0.90 a 1.03)	6 menos por 1000 (de 16 menos a 5 más)	Necesidad de ventilación mecánica invasiva	2 ECA	RR: 0.95 (0.87 a 1.05)	8 menos por 1000 (de 22 menos a 9 más)	Mejoría o resolución de síntomas a los 28 días	2 ECA	RR: 1.02 (1.0 a 1.04)	10 más por 1000 (de 1 menos a 22 más)	<p>En base a la evidencia presentada, el GEG consideró que los antiagregantes plaquetarios no reducen la mortalidad, la necesidad de ventilación mecánica invasiva ni hay una mejora en la resolución de síntomas en los pacientes hospitalizados por COVID-19. Por lo tanto, el GEG considero que los beneficios de la administración de antiagregantes plaquetarios son triviales.</p>
Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)															
Mortalidad	2 ECA	RR: 0.96 (0.90 a 1.03)	6 menos por 1000 (de 16 menos a 5 más)															
Necesidad de ventilación mecánica invasiva	2 ECA	RR: 0.95 (0.87 a 1.05)	8 menos por 1000 (de 22 menos a 9 más)															
Mejoría o resolución de síntomas a los 28 días	2 ECA	RR: 1.02 (1.0 a 1.04)	10 más por 1000 (de 1 menos a 22 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"> • Grande ○ Moderado ○ Pequeño ○ Trivial ○ Varía ○ Se desconoce 	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">Desenlaces (outcomes)</th> <th style="text-align: center;">Número y Tipo de estudios</th> <th style="text-align: center;">Efecto relativo (IC 95%)</th> <th style="text-align: center;">Diferencia (IC 95%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Sangrado mayor</td> <td style="text-align: center;">11 ECA</td> <td style="text-align: center;">HR: 1.43 (IC 95%: 1.30-1.56)</td> <td style="text-align: center;">5 más por 1000 (de 3 más a 6 más)</td> </tr> <tr> <td>Hemorragia intracraneal</td> <td style="text-align: center;">12 ECA</td> <td style="text-align: center;">HR: 1.34 (IC95%: 1.14 a 1.57)</td> <td style="text-align: center;">1 más por 1000 (de 0 menos a 2 más)</td> </tr> </tbody> </table>	Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Sangrado mayor	11 ECA	HR: 1.43 (IC 95%: 1.30-1.56)	5 más por 1000 (de 3 más a 6 más)	Hemorragia intracraneal	12 ECA	HR: 1.34 (IC95%: 1.14 a 1.57)	1 más por 1000 (de 0 menos a 2 más)	<p>En base a la evidencia presentada, el GEG consideró que, a pesar de la evidencia indirecta, los antiagregantes plaquetarios podrían producir daños grandes si se administraran a los pacientes hospitalizados por COVID-19 debido a que aumentaría la probabilidad de riesgo de sangrado mayor y hemorragia intracraneal.</p>				
Desenlaces (outcomes)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)															
Sangrado mayor	11 ECA	HR: 1.43 (IC 95%: 1.30-1.56)	5 más por 1000 (de 3 más a 6 más)															
Hemorragia intracraneal	12 ECA	HR: 1.34 (IC95%: 1.14 a 1.57)	1 más por 1000 (de 0 menos a 2 más)															

	Sangrado Gastrointestinal Mayor	10 ECA	HR: 1.56 (IC95%:1.38 a 1.78)	3 más por 1000 (de 2 más a 4 más)	
Certeza de la evidencia: ¿Cuál es la certeza general de la evidencia?					
Juicio	Evidencia			Consideraciones adicionales	
<input type="radio"/> Muy baja <input type="radio"/> Baja <input checked="" type="radio"/> Moderada <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> No se evaluaron estudios	Desenlaces (outcomes)	Certeza	Importancia	Entre los <i>outcomes</i> críticos (mortalidad y necesidad de ventilación mecánica invasiva) la certeza de la evidencia fue calificada como moderada. Por lo tanto, la certeza general de la evidencia es moderada.	
	Mortalidad	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO		
	Necesidad de ventilación mecánica invasiva	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO		
	Mejoría o resolución de síntomas a los 28 días	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE		
	Sangrado mayor	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE		
	Hemorragia intracraneal	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE		
	Sangrado Gastrointestinal Mayor	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE		
Desenlaces importantes para los pacientes: ¿La tabla SoF considera todos los desenlaces importantes para los pacientes?					
Juicio	Evidencia			Consideraciones adicionales	
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input checked="" type="radio"/> Probablemente sí <input type="radio"/> Sí				El GEG consideró que se evaluaron desenlaces críticos para los pacientes como mortalidad y necesidad de ventilación mecánica. Por lo que probablemente sí se considera 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	
<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, según la evidencia presentada, y realizando un balance entre los beneficios y los riesgos; no existe beneficio de administrar los antiagregantes plaquetarios, por el contrario, su administración podría conllevar a un incremento riesgo de sangrado mayor (hemorragia intracraneal, hemorragia gastrointestinal y sangrado mayor). Por lo tanto, el GEG consideró que la administración de antiagregantes plaquetarios 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"> ○ Aspirina 100 mg = S/ 0.07 <p>**Gastos adicionales por procedimientos en caso de complicaciones de sangrado mayor:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Procedimientos como endoscopia digestiva alta o baja ○ Unidad de hemorragia digestiva ○ Sala de operaciones por hemorragia intracraneal realizado por especialistas en neurocirugía ○ Ecografías ○ Tomografías <p>Fuente: Observatorio de Productos Farmacéuticos http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/</p>	<p>El GEG consideró que los costos que involucran al uso de antiagregantes plaquetarios como la aspirina podrían ocasionar costos adicionales pequeños; sin embargo, podrían producirse costos adicionales elevados para el manejo de posibles complicaciones como el sangrado mayor. Por este motivo, el GEG consideró que el uso de los antiagregantes plaquetarios podría incurrir en costos adicionales moderados.</p>
<p align="center">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.)</p>		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ Reducido ● Probablemente reduce la equidad ○ Probablemente no tenga impacto ○ Probablemente incrementa la equidad ○ Incrementa la equidad ○ Varía ○ Se desconoce 		<p>El GEG consideró que el uso masivo de aspirina conllevaría a un costo de oportunidad ya que se destinarían recursos a su adquisición y limitaría la disponibilidad de la aspirina como tratamiento en los casos en los que estén indicados (prevención secundaria de IAM, ACV, entre otras enfermedades cardiovasculares).</p>
<p align="center">Aceptabilidad: ¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?</p>		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ 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 no considere aceptable brindar como tratamiento a los antiagregantes plaquetarios.</p> <p>Pacientes: El GEG consideró que luego de informar sobre el incremento en el riesgo de sangrado mayor, probablemente la mayoría de los pacientes no considere aceptable recibir como tratamiento a los antiagregantes plaquetarios.</p>
<p align="center">Factibilidad: ¿La intervención es factible de implementar?</p>		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probablemente no ● Probablemente sí ○ Sí ○ Varía ○ Se desconoce 	<p>El Seguro Social de Salud de Perú (EsSalud), cuenta con las siguientes presentaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Aspirina 100 mg 	<p>Disponibilidad de fármacos: El GEG consideró que se tiene a disposición a los antiagregantes plaquetarios (aspirina 100 mg) 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</p>

		GEG consideró que probablemente sería factible de implementarlo.
--	--	--

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: Según la evidencia presentada, el uso de la aspirina no presentó efectos beneficiosos en la reducción de la mortalidad, necesidad de ventilación mecánica ni una mejora en la reducción de los síntomas. Por otro lado, en relación a los efectos adversos, a pesar de la evidencia indirecta, la aspirina presentó un mayor riesgo de sangrado mayor, hemorragia digestiva alta y hemorragia intracraneal en comparación con el tratamiento estándar. Por este motivo, se decidió emitir una recomendación en contra del uso de antiagregantes plaquetarios.</p> <p>Fuerza: debido a que la certeza de la evidencia fue moderada, se decidió asignarle una fuerza fuerte a esta recomendación</p>	<p>En personas con COVID-19, recomendamos no administrar antiagregantes plaquetarios para el tratamiento ambulatorio u hospitalario de esta enfermedad.</p> <p>Recomendación fuerte en contra Certeza de la evidencia: Moderada (⊕⊕⊕⊖)</p>
--	---

Puntos de BPC:

El GEG consideró relevante emitir los siguientes puntos de BPC al respecto de la pregunta clínica desarrollada:

Justificación	Punto de BPC
<p>En pacientes con dislipidemias, el uso regular de estatinas, conlleva a reducir los niveles de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad y el riesgo de enfermedad coronaria (41). Por lo que su uso no debe ser discontinuado, a pesar de que de que el paciente presente infección por COVID-19.</p>	<p>En personas con COVID-19 y con indicación de antiagregantes plaquetarios para el tratamiento o la prevención de enfermedades cardiovasculares, no discontinuar su uso.</p>