

COMISIÓN NACIONAL DE EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS DE SALUD (CONETEC)

ACTUALIZACIONES BASADAS EN EVIDENCIA COVID-19

Azitromicina para el tratamiento de pacientes con COVID-19

Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias COVID
N° 9

Fecha de realización: 25 de Junio 2021

Fecha de última actualización: 25 de Junio 2021



Ministerio de Salud
Argentina

RESUMEN EJECUTIVO

Efectos en la salud	El tratamiento empírico con azitromicina en pacientes con COVID-19 no mejora desenlaces críticos como muerte e ingreso a ventilación mecánica, como tampoco mejora el tiempo hasta la resolución de los síntomas (certeza alta ⊕⊕⊕⊕). El efecto del tratamiento empírico con azitromicina sobre las hospitalizaciones y los eventos adversos severos es incierto (certeza muy baja ⊕○○○).	
Implementación: barreras y costo comparativo	No se identificaron barreras mayores para el uso generalizado de tratamiento empírico con azitromicina en pacientes con COVID-19 y su costo comparativo es bajo. Sin embargo, el incremento en la utilización de antibióticos podría conducir a un aumento potencial en las tasas de resistencia a los antimicrobianos y a una emergencia de cepas multirresistentes.	
Recomendaciones	Los documentos identificados recomiendan no utilizar tratamiento empírico con antibióticos en pacientes con COVID-19 sin sospecha de coinfección bacteriana o sobreinfección bacteriana.	

PACIENTES CON ENFERMEDAD LEVE O DE RECIENTE COMIENZO

<p>El tratamiento empírico con azitromicina no mejora el tiempo transcurrido hasta resolución de los síntomas (certeza alta ⊕⊕⊕⊕), y su efecto sobre las hospitalizaciones es incierto (muy baja certeza ⊕○○○).</p> <p>No se identificaron barreras mayores para el uso generalizado de antibióticos en pacientes con COVID-19 y su costo comparativo es bajo.</p> <p>Los documentos identificados recomiendan no usar tratamiento antibiótico empírico en pacientes con COVID-19 leve o de reciente comienzo sin sospecha de coinfección bacteriana o sobreinfección bacteriana.</p>	
---	--

PACIENTES CON ENFERMEDAD MODERADA, GRAVE O CRÍTICA

<p>El tratamiento con azitromicina empírica no mejora desenlaces críticos como muerte o el ingreso a ventilación mecánica (certeza alta ⊕⊕⊕⊕).</p> <p>No se identificaron barreras mayores para el uso generalizado de antibióticos en pacientes con COVID-19 y su costo comparativo es bajo.</p> <p>Los documentos identificados recomiendan no usar tratamiento antibiótico empírico en pacientes con COVID-19 moderada o severa sin sospecha de coinfección bacteriana o sobreinfección bacteriana.</p>	
--	--

GRUPO DE TRABAJO

Grupo Actualización COVID-19: Ariel Izcovich - Fernando Tortosa

Supervisión CONETEC: Manuel Donato - Carlos González Malla - Santiago Torales

Contacto: conetec.msal@gmail.com

Conflictos de interés: No se presentaron.

CONTEXTO Y JUSTIFICACIÓN

La enfermedad por el Coronavirus 2019 (COVID-19 - *Coronavirus Disease 2019*) es una patología respiratoria de humanos producida por la infección por un nuevo coronavirus identificado con la sigla SARS-CoV-2.¹ El 11 de marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró al COVID-19 como una pandemia, y desde ese momento hasta el 24 de junio del 2021 se ha reportado aproximadamente para Argentina más de 4.000.000 casos confirmados y 90.986 muertes.^{1,2}

Al no existir un tratamiento farmacológico específico contra el virus hasta el momento, aunque los esteroides sistémicos han demostrado reducir la mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19 con complicaciones respiratorias graves y que las heparinas son efectivas en la prevención de la trombosis venosa profunda también en casos graves, la comunidad científica se ha enfocado en la búsqueda y desarrollo de intervenciones antivirales y en resignificar diferentes tipos de fármacos que se utilizan en otras indicaciones.

El presente informe pretende evaluar si el tratamiento empírico con azitromicina es eficaz, seguro y resulta conveniente para el tratamiento de pacientes con COVID-19 en Argentina.

INTRODUCCIÓN

El SARS-CoV-2 puede conducir a un amplio espectro de enfermedades, que van desde síntomas muy leves de infección del tracto respiratorio superior hasta una neumonía potencialmente mortal. La enfermedad grave se asocia con frecuencia con altos niveles de marcadores inflamatorios. Por lo tanto, es un desafío definir si un paciente que cumple con criterios para una neumonía adquirida en la comunidad presenta además una coinfección bacteriana al ingreso. Por otro lado, durante la hospitalización puede ser difícil distinguir entre COVID-19 grave e infecciones secundarias bacterianas, siendo la coinfección infrecuentes.³⁻⁵ Dado que los pacientes con COVID-19 con frecuencia necesitan hospitalización prolongada y asistencia respiratoria, el uso innecesario de antibióticos en el momento de la hospitalización puede aumentar el riesgo individual de neumonía nosocomial posterior causada por bacterias resistentes y otros eventos adversos asociados al tratamiento.^{4,5} En una población objetivo muy amplia, prescripciones de antibióticos universales para todos o la gran mayoría de los pacientes hospitalizados con COVID-19 pueden conducir a un fuerte aumento en uso de antibióticos durante una pandemia y, como resultado, un aumento potencial en las tasas de resistencia a los antimicrobianos.⁶

La azitromicina es un antibiótico de la familia de los macrólidos que se une a la subunidad ribosómica 50S de microorganismos susceptibles, por lo que interfiere con la síntesis de proteínas microbianas. La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) de Argentina autorizó su comercialización para el tratamiento de pacientes cursando infecciones, de carácter leve a moderado, causadas por microorganismos susceptibles. Para el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad (leve a moderada), se administra a 500 mg por vía oral el primer día seguido de 250 mg por día desde el día 2 al 5.⁷ Desde el inicio de la pandemia COVID-19 se la utilizó en diferentes esquemas y estudios terapéuticos como agente directo o asociado para el manejo de la enfermedad.

Se realizó una evaluación de tecnología sanitaria, basada en evidencia proveniente de revisiones sistemáticas vivas y guías de práctica clínica de alta calidad metodológica para brindar parámetros actualizados y balanceados que sean de utilidad para la toma de decisiones en los diferentes niveles de gestión.

OBJETIVO

El objetivo del presente informe es evaluar parámetros de eficacia, seguridad, conveniencia y recomendaciones disponibles acerca del tratamiento empírico con azitromicina en pacientes con COVID-19.

MÉTODOS

Las conclusiones del presente informe se sustentan en el análisis de los siguientes dominios:

EFFECTOS EN LA SALUD

Teniendo en cuenta la velocidad con la que la información relacionada a la pandemia aparece y se modifica ([link](#)), se desarrolló un protocolo sustentado en proyectos que resume activamente la evidencia científica a medida que la misma se hace disponible. Con este fin se utilizó la plataforma Love de Epistemikos para identificar revisiones sistemáticas “vivas”. Se seleccionaron aquellas con una calidad metodológica apropiada evaluada a través de la herramienta AMSTAR-2, y que a su vez llevaran un proceso de actualización frecuente.⁷ De cada una de las revisiones sistemáticas identificadas se extractaron los efectos de la intervención sobre los desenlaces priorizados como importantes o críticos y la certeza en dichos efectos. Para la priorización de los desenlaces se adoptó una perspectiva desde el paciente considerando sus potenciales preferencias. La selección se realizó por consenso entre los autores y supervisores del informe considerando los resultados de múltiples ejercicios de priorización publicados, realizados en el marco del desarrollo de distintas guías de práctica clínica.⁸⁻¹¹ Se seleccionaron “mortalidad” e “ingreso en asistencia ventilatoria mecánica” como desenlaces críticos y “duración de ventilación mecánica”, “admisión hospitalaria”, “duración de estadía hospitalaria”, “mejoría clínica al día 7-28”, “tiempo a la mejoría clínica”, “eventos adversos graves” como desenlaces importantes. Adicionalmente, se extractaron datos relacionados con efectos de subgrupo potencialmente relevantes para la toma de decisión, con especial énfasis en el tiempo de evolución y la severidad de la enfermedad. Para confeccionar las conclusiones sobre el efecto de las intervenciones evaluadas sobre los desenlaces priorizados, utilizamos lineamientos publicados, específicamente desarrollados a tal fin.¹²

IMPLEMENTACIÓN

Este dominio contempla dos subdominios: la existencia de barreras y facilitadores para la implementación de la tecnología evaluada no consideradas en los otros dominios analizados, y los costos comparativos en relación con otras intervenciones similares.

RECOMENDACIONES

Para la identificación de recomendaciones sustentadas en evidencia y actualizadas, se utilizó la plataforma [COVID recmap](#). Se seleccionaron aquellas guías con rigor metodológico apropiado según la herramienta AGREE II (> 70%) y se incorporaron sus recomendaciones al informe.¹³

CONCLUSIONES

Las conclusiones relacionadas a cada uno de los dominios analizados, y las conclusiones generales se construyeron siguiendo el siguiente esquema:

Efectos en la salud (se considera la magnitud de los efectos sobre desenlaces críticos y la certeza en dichos efectos)	El balance entre los efectos positivos y negativos probablemente favorece a la intervención	Los efectos positivos y negativos probablemente están balanceados	El balance entre los efectos positivos y negativos probablemente NO favorece a la intervención
	El balance entre los efectos positivos y negativos podría favorecer a la intervención	Los efectos positivos y negativos podrían estar balanceados	El balance entre los efectos positivos y negativos podría NO favorecer a la intervención
	El balance entre los efectos positivos y negativos de la tecnología es incierto porque la certeza en la evidencia es muy baja o porque no hay información		
Implementación: barreras y costos	La intervención se encuentra ampliamente disponible, es fácilmente implementable y el costo comparativo es pequeño (definido como un costo menor o igual al de cinco tratamientos con dexametasona 6mg por día por diez días)	Existen complicaciones para adquirir o implementar la intervención y/o el costo comparativo es moderado (definido como un costo mayor al de cinco tratamientos con dexametasona 6mg por día por diez días, pero menor o igual al de 10 días de tratamiento con dexametasona 6mg por día por diez días).	Existen complicaciones mayores para adquirir o implementar la intervención y/o el costo comparativo es grande (definido como un costo mayor al de diez tratamientos con dexametasona 6mg por día por diez días).
Recomendaciones	Las recomendaciones identificadas favorecen fuertemente la implementación de la tecnología	Las recomendaciones identificadas no tienen una dirección clara	Las recomendaciones identificadas NO favorecen fuertemente la implementación de la tecnología
	Las recomendaciones identificadas favorecen la implementación de la tecnología en forma condicional		Las recomendaciones identificadas NO favorecen la implementación de la tecnología en forma condicional
	No identificamos recomendaciones que cumplan con los criterios de inclusión del informe.		
Conclusiones globales	El empleo de la tecnología probablemente resulte en mayores beneficios que consecuencias negativas: <ul style="list-style-type: none"> Balance favorable entre los efectos positivos y negativos 	Los beneficios y consecuencias negativas resultantes del empleo de la tecnología probablemente se encuentren balanceados o, existe incertidumbre importante sobre las consecuencias de emplear la	El empleo de la tecnología probablemente resulte en mayores consecuencias negativas que beneficios: <ul style="list-style-type: none"> Balance

	en la salud + ausencia de barreras mayores para la implementación	tecnología: <ul style="list-style-type: none">• Balance favorable entre los efectos positivos y negativos en la salud + barreras importantes para la implementación• Balance equilibrado en los efectos en salud + ausencia de barreras mayores para implementación	desfavorable entre los efectos positivos y negativos en la salud <ul style="list-style-type: none">• Balance incierto en los efectos en salud• Balance equilibrado en los efectos en salud + barreras mayores para implementación• Balance favorable en los efectos en salud + barreras mayores para implementación
--	---	--	---

ACTUALIZACIÓN CONTÍNUA

La información relacionada a la tecnología evaluada en el presente informe será monitoreada en forma continua. En caso de identificarse información nueva que pudiese modificar las conclusiones alcanzadas, el contenido del informe se actualizará de manera inmediata.

RESULTADOS

EFECTOS EN LA SALUD

Se identificaron tres revisiones sistemáticas que cumplen con los criterios de inclusión del presente informe.

	BMJ ^{15,16}	COVID-NMA Consortium (Grupo Cochrane París) ¹⁷	PAHO ¹⁸
AMSTAR-2	ALTA CALIDAD	ALTA CALIDAD	MODERADA-ALTA CALIDAD
Última actualización	26/04/2021	07/06/21	22/06/2021
Análisis realizado	Metaanálisis en red	Metaanálisis por parejas	Metaanálisis por parejas
Certeza en la evidencia	GRADE	GRADE	GRADE
Reporta sobre el efecto en pacientes con COVID-19	SI	SI	SI

Se identificaron 11 ECAs que incluyeron 10.795 participantes en los que el tratamiento con azitromicina empírica se comparó con la atención estándar u otros tratamientos.

Nombre del estudio	Criterio de inclusión e intervención	Características de la población	Tratamientos complementarios	Riesgo de sesgo
Furtado RH y cols. 2020 ¹⁹	Pacientes con COVID-19 severa. N=397 N=214 asignados a azitromicina 500 mg/día por 10 días y N=183 a cuidado estándar	Edad media 59,8 ± 19,5, hombres 66%, HTA 60,7%, DBT 38,2%, EPOC 6%	Esteroides 18%, oseltamivir 46%, otros antibióticos 85%	BMJ: Alto PAHO: Moderado COVID-NMA Consortium: No evaluado
Horby PW y cols. 2020 ²⁰	Pacientes con COVID-19 moderado y crítico. N=7.764 N=2.582 asignados a azitromicina 500 mg/día por 10 días y N=5.182 asignados a cuidados estándar	Edad media 65,3 ± 15,6, hombres 62%, DBT 27,5%, EPOC 24,5%, enfermedad cardiovascular 26,5%	Esteroides 61%	BMJ: Bajo PAHO: Bajo COVID-NMA Consortium: Moderado
Rashad A y cols. 2021 ²¹	Pacientes con COVID-19 leve a moderado. N=206 N=107 asignados a azitromicina una vez por día por 7 días y N=99 asignados a claritromicina 1000 mg por día y N=99 a estándar de cuidado	Edad media 44,4 ± 18, hombres 30%	NR	BMJ: No evaluado PAHO: Alto COVID-NMA Consortium: moderado

Butler CC y cols. 2021 ²²	Pacientes con COVID-19 leve a severo. N=1.129 N=500 asignados a azitromicina 500 mg/día por 3 días y N=629 asignados a cuidado estándar	Edad media 60 ± 7,8 años, masculino 43%, HTA 42%, EPOC 38%, DBT 18% y enfermedad cardiovascular 15%	NR	BMJ: No evaluado PAHO: Moderado COVID-NMA Consortium: Alto
Sekhavati E y cols. 2020 ²³	Pacientes con COVID-19 moderado a severo. N=111 N=56 asignados a azitromicina 500 mg cada 12 horas por 5 días y N=55 asignados a estándar de cuidado	Edad media 57 ± 15,7 años masculino 45,9%.	Hidroxiclороquina y lopinavir más ritonavir 100%	BMJ: Alto PAHO: Alto COVID-NMA Consortium: Moderado
Güvenmez O y cols. 2020 ²⁴	Pacientes con COVID-19 moderado. N=24 N=12 asignados a azitromicina 500 mg una vez y luego 250 mg por día por 5 días y N=12 asignados a lincomicina 600 mg cada 12 horas por 5 días.	Edad media 58,7 ± 16, masculino 70,8%	NR	BMJ: Alto PAHO: Alto COVID-NMA Consortium: No evaluado
Hinks y cols. 2020 ²⁵	Pacientes con COVID-19 leve a moderada. N=292 N=145 asignados a azitromicina 500 mg una vez al día por 14 días y N=147 asignados a cuidados estándar	Edad media 45,9 ± 14,8 años, masculino 51%, DBT 8,5%, HTA 17,6%, asma 18%.	NR	BMJ: Alto PAHO: Alto COVID-NMA Consortium: Moderado
Jhonston y cols. 2021 ²⁶	Pacientes con COVID-19 leve. N=190 N=60 asignados a hidroxiclороquina 800 mg una vez seguido por 400 mg al día para 10 días, N=65 asignados a hidroxiclороquina con azitromicina 500 mg una vez seguido de 250 mg al día por 5 días y N=65 asignados a cuidados estándar	Edad media 37 años, masculino 43,3%, hipertensión 20,9%, DBT 11,6%, EPOC 9,3%, asma 1,6%, obesidad 76%	NR	BMJ: Bajo PAHO: Bajo COVID-NMA Consortium: No evaluado
Cavalcanti y cols. 2020 ²⁷	Pacientes con COVID-19 moderado a severo. N=504 N=159 asignados a hidroxiclороquina 400 mg dos veces al día durante 7 días, N=172 asignados a hidroxiclороquina con azitromicina y N=173 asignados a estándar de cuidado	Edad media 50,3 ± 14,6 años, masculino 58,3%, HTA 38,8%, DBT 19,1%, EPOC 1,8%, asma 16%, Enfermedad coronaria 0,8%, obesidad 15,5%	Esteroides 1,5%, inhibidores de la enzima convertidora la angiotensina 1,2%, bloqueantes de receptores de la angiotensina 17,4%, antiinflamatorios no esteróideos 4,4%	BMJ: Bajo PAHO: Bajo COVID-NMA Consortium: No evaluado

Omrani y cols. 2020 ²⁸	Pacientes con COVID-19 leve. N=304 N=152 asignados a hidroxiclороquina 600 mg al día durante 7 días y N=152 asignados a hidroxiclороquina con azitromicina	Edad media 41 ± 16 años, masculino 98,4%.	NR	BMJ: Bajo PAHO: Bajo COVID-NMA Consortium: o evaluado
Brown y cols. 2020 ²⁹	Pacientes con COVID-19 moderado a crítico. N=85 N=43 asignados a azitromicina y N=42 asignados a hidroxiclороquina 800 mg una vez seguidos por 200 mg dos veces al día durante 5 días	Edad media 55 ± 23 años, masculino 61%, DBT 26%	Esteroides 15%, remdesivir 11%, lopinavir-ritonavir 1%, tocilizumab 24%, plasma 24%	BMJ: Alto PAHO: Alto COVID-NMA Consortium: No evaluado

ATB: antibióticos; DBT: diabetes mellitus; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; HTA: hipertensión arterial, NR: no reporta.

A continuación, se describen los efectos absolutos y la certeza en dichos efectos. Se presentan los efectos del tratamiento en personas con COVID-19, según lo reportado por las revisiones identificadas:

En pacientes con COVID-19:

Desenlace	PAHO	COVID-NMA Consortium	BMJ	Conclusión	
Mortalidad	0,2% más (de 1,3% menos hasta 1,6% más)	0,6% menos (de 2,2% menos hasta 1,2% más)	0,4% menos (de 2,5% menos hasta 2,1% más)	El tratamiento con azitromicina empírico no reduce la mortalidad.	
	Moderada ⊕⊕⊕○	Alta ⊕⊕⊕⊕	Baja ⊕⊕○○		
Ventilación mecánica	1% menos (de 3,8% menos hasta 2,2% más)		0,6% menos (de 3,3 % menos hasta 2,8% más)	El tratamiento con azitromicina empírico probablemente no reduzca la necesidad de ventilación mecánica invasiva	
	Moderada ⊕⊕⊕○		Baja ⊕⊕○○		
Tiempo a la resolución de síntomas	1,2% más (desde 0,6% menos hasta 2,4% más)	1,4% más (de 0,7% menos hasta 3,4% más)		El uso azitromicina empírico no mejora el tiempo de resolución de síntomas	
	Alta ⊕⊕⊕⊕	Moderada ⊕⊕⊕○			
Duración de la estadía hospitalaria			0,9 días menos de internación (1,7 días menos hasta 0,3 días más)	El tratamiento con azitromicina empírico podría no disminuir ni aumentar la duración del tiempo de internación	
			Baja ⊕⊕○○		

Hospitalización en pacientes no graves	0,8% menos (de 4% menos hasta 5,4% más)			Existe incertidumbre en el tratamiento con azitromicina empírico en las hospitalizaciones en pacientes no graves
	Muy baja ⊕○○○			
Eventos adversos graves	2,4% más (de 5% menos hasta 19,9% más)		2,6% más eventos adversos (de 0,2% menos hasta 18,7% más)	Existe incertidumbre en el efecto del tratamiento con azitromicina empírico sobre el aumento de los eventos adversos graves.
	Muy baja ⊕○○○		Baja ⊕⊕○○	

Consideraciones de subgrupo

Se identificaron 11 ECAs que incluyeron 10.795 participantes en los que tratamiento con azitromicina empírico se comparó con la atención estándar u otros tratamientos. El ensayo RECOVERY fue el estudio más grande que incluyó 7.762 pacientes con enfermedad grave (mortalidad en el grupo de control 19%). La mayoría de los estudios evaluados utilizaron azitromicina como antibiótico en el grupo intervención frente al no uso de antibióticos como comparador, donde no se propusieron potenciales efectos de subgrupo.

Pacientes con COVID-19 con enfermedad leve o de reciente comienzo

El tratamiento con azitromicina empírico no mejora el tiempo transcurrido hasta resolución de los síntomas (alta certeza ⊕⊕⊕⊕). Existe incertidumbre en su impacto sobre hospitalizaciones y en la incidencia de eventos adversos graves (muy baja certeza ⊕○○○).

Pacientes con COVID-19 con enfermedad moderada a crítica

El tratamiento con azitromicina empírico no tiene impacto en desenlaces críticos como muerte e ingreso a ventilación mecánica y no disminuye el tiempo transcurrido hasta resolución de los síntomas (alta certeza ⊕⊕⊕⊕), adicionalmente podría no modificar la duración de la internación (baja certeza ⊕⊕○○). Existe incertidumbre en la incidencia de eventos adversos graves (muy baja certeza ⊕○○○).

IMPLEMENTACIÓN

Barreras y facilitadores

La azitromicina se encuentra ampliamente disponible en nuestro país y está aprobada por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) para ser utilizados en pacientes con infecciones por germenés susceptibles. No se han identificado barreras potenciales para el tratamiento empírico con azitromicina en pacientes con COVID-19. Sin embargo, tratamiento empírico antibiótico para pacientes ambulatorios y hospitalizados con COVID-19 podría asociarse además a un aumento en las tasas de resistencia a los antimicrobianos y a la emergencia de cepas multiresistentes.⁶

Costos

El costo comparativo de la azitromicina es bajo. A pesar de esto, en el caso de ser utilizados en forma sistemática y en una población objetivo muy amplia, podría tener un impacto significativo en los costos.

No se identificaron barreras mayores para el uso sistemático de azitromicina en pacientes con COVID-19. Su costo comparativo es bajo.	
---	--

RECOMENDACIONES

Se identificaron cinco recomendaciones de las cuatro cumplen con los criterios de inclusión del presente informe. La recomendación excluida fue la perteneciente al Instituto Nacional de Salud (NIH, su sigla del inglés *National Health institute*) de los Estados Unidos ya que el rigor metodológico fue calificado como insuficiente (<70%):³¹

	WHO ^{10,11}	Australian guidelines ⁹	Ministerio de Salud de Chile ³¹	OPS-PAHO ³²
AGREE	Alcance y propósito: 86,1% Rigor de metodológico: 87,5% Independencia editorial: 91,7%	Alcance y propósito: 83,3% Rigor de desarrollo: 74% Independencia editorial: 70,8%	Alcance y propósito: 82% Rigor de desarrollo: 78% Independencia editorial: 80%	Alcance y propósito: 80% Rigor de desarrollo: 83% Independencia editorial: 91%
Última actualización	31 de Marzo de 2021	18 de Enero de 2021	07 de Abril de 2021	4 de Junio de 2021
Metodología	GRADE	GRADE	GRADE	GRADE
El cuerpo de evidencia utilizado se encuentra actualizado	SI	SI	NO	SI

A continuación, se describen las recomendaciones identificadas que cumplen con los criterios de inclusión de presente informe:

	Recomendación	Fuerza	
WHO	Recomienda a los pacientes con COVID-19 leve sospechado o confirmado, en CONTRA el uso de terapia con antibióticos o profilaxis.	Fuerte en contra	
Guías Australianas	Recomiendan NO USAR azitromicina en pacientes con COVID-19.	Fuerte en contra	
Ministerio de Salud de Chile	<p>En personas con COVID-19, el Ministerio de Salud RECOMIENDA NO UTILIZAR antibióticos empíricos como parte del tratamiento habitual</p> <p>Comentario del panel:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ La coinfección bacteriana es infrecuente en pacientes con COVID-19 y cuando ocurre, habitualmente se produce durante el curso de la enfermedad. El uso de antibióticos de entrada en los protocolos de COVID-19 no se asocia a ningún beneficio clínico, agrega costos y tiene el riesgo de generar resistencia bacteriana. ▶ Esta recomendación no aplica a personas con neumonía en que no se ha establecido su etiología o en pacientes en que hay evidencias claras de sobreinfección bacteriana. 	Fuerte en contra	
Guía OPS-PAHO	Sugiere el uso de antibióticos empírico en pacientes adultos con COVID-19 bajo ventilación mecánica, de forma empírica de 5 a 7 días ajustados a protocolos institucionales y considerando el diagnóstico clínico (por ejemplo, neumonía adquirida en la comunidad, sepsis o sospecha de infección bacteriana asociada) y los datos locales de resistencia bacteriana.	Condicional en contra	

Pacientes con enfermedad leve o de reciente comienzo

Los documentos identificados no recomiendan el tratamiento empírico con antibióticos, incluida la azitromicina, como parte del manejo habitual del paciente con COVID-19 sin sospecha de coinfección bacteriana o sobreinfección bacteriana.

Pacientes con enfermedad moderada, severa o crítica

Los documentos identificados no recomiendan tratamiento empírico con antibióticos, incluida la azitromicina, como parte del manejo habitual del paciente con COVID-19 sin sospecha de coinfección bacteriana o sobreinfección bacteriana.

CONCLUSIONES

El cuerpo de la evidencia disponible hasta el momento muestra que el tratamiento empírico con azitromicina no mejora desenlaces críticos como la muerte, el ingreso a ventilación mecánica o el tiempo transcurrido hasta resolución de los síntomas (alta certeza ⊕⊕⊕⊕). Adicionalmente, el tratamiento empírico con azitromicina podría no modificar la duración de la internación y su efecto sobre los eventos adversos graves es incierto (muy baja certeza ⊕○○○). El tratamiento empírico antibióticos para todos, o la gran mayoría de los pacientes hospitalizados con COVID-19, podría resultar en un aumento en las infecciones por gérmenes resistentes a antimicrobianos y podría estar relacionada con la emergencia de cepas multiresistentes.

El uso sistémico de antibióticos es fácilmente implementable, la azitromicina es accesible y su costo comparativo es bajo. Sin embargo, en el caso de ser utilizados en forma sistemática y en una población objetivo muy amplia, podría acarrear costos importantes.

Los documentos identificados recomiendan no usar tratamiento empírico antibiótico, como la azitromicina, en forma sistemática o rutinaria en pacientes con COVID-19 sin sospecha de coinfección bacteriana o sobreinfección bacteriana.

Efectos en la salud	El tratamiento empírico con azitromicina en pacientes con COVID-19 no mejora desenlaces críticos como muerte e ingreso a ventilación mecánica, como tampoco mejora el tiempo hasta la resolución de los síntomas (certeza alta ⊕⊕⊕⊕). El efecto del tratamiento empírico con azitromicina sobre las hospitalizaciones y los eventos adversos severos es incierto (certeza muy baja ⊕○○○).	
Implementación: barreras y costo comparativo	No se identificaron barreras mayores para el uso generalizado de tratamiento empírico con azitromicina en pacientes con COVID-19 y su costo comparativo es bajo. Sin embargo, el incremento en la utilización de antibióticos podría conducir a un aumento potencial en las tasas de resistencia a los antimicrobianos y a una emergencia de cepas multiresistentes.	
Recomendaciones	Los documentos identificados recomiendan no utilizar tratamiento empírico con antibióticos en pacientes con COVID-19 sin sospecha de coinfección bacteriana o sobreinfección bacteriana.	

PACIENTES CON ENFERMEDAD LEVE O DE RECIENTE COMIENZO

El tratamiento empírico con azitromicina no mejora el tiempo transcurrido hasta resolución de los síntomas (certeza alta ⊕⊕⊕⊕), y su efecto sobre las hospitalizaciones es incierto (muy baja certeza ⊕○○○).

No se identificaron barreras mayores para el uso generalizado de antibióticos en pacientes con COVID-19 y su costo comparativo es bajo.

Los documentos identificados recomiendan no usar tratamiento antibiótico empírico en pacientes con COVID-19 leve o de reciente comienzo sin sospecha de coinfección bacteriana o sobreinfección bacteriana.

PACIENTES CON ENFERMEDAD MODERADA, GRAVE O CRÍTICA

El tratamiento con azitromicina empírica no mejora desenlaces críticos como muerte o el ingreso a ventilación mecánica (certeza alta ⊕⊕⊕⊕).

No se identificaron barreras mayores para el uso generalizado de antibióticos en pacientes con COVID-19 y su costo comparativo es bajo.

Los documentos identificados recomiendan no usar tratamiento antibiótico empírico en pacientes con COVID-19 moderada o severa sin sospecha de coinfección bacteriana o sobreinfección bacteriana.

REFERENCIAS

1. World Health Organization (WHO). Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>. Published 2021. Accessed Jun 24, 2021.
2. Ministerio de Salud de la Nación Argentina. Informes diarios. <https://www.argentina.gob.ar/coronavirus/informes-diarios>. Published 2021. Accessed June 24, 2021.
3. Sieswerda E, Boer MGJ de, Bonten MMJ, et al. Recommendations for antibacterial therapy in adults with COVID-19 – an evidence based guideline. *Clinical Microbiology and Infection*. 2021;27(1):61-66. doi:10.1016/j.cmi.2020.09.041
4. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America and the American thoracic society. *Clin Infect Dis: Off Publ Inf Dis Soci Am* 2016;63:e61e111.
5. Stevens V, Dumyati G, Fine LS, Fisher SG, van Wijngaarden E. Cumulative antibiotic exposures over time and the risk of *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis : Off Publ Inf Dis Soci Am* 2011;53:42e8.
6. Bell BG, Schellevis F, Stobberingh E, Goossens H, Pringle M. A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance. *BMC Infectious Diseases* 2014;14:13.
7. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Disposición 826/21. http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/enero_2021/Dispo_0826-21.pdf. Accessed June 24, 2021.
8. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, y col. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:j4008. doi:10.1136/bmj.j4008
9. Australian National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce. Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19. <https://covid19evidence.net.au/>. Published 2021. Accessed June 24, 2021.
10. Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, y col. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Clin Infect Dis*. April 2020. doi:10.1093/cid/ciaa478
11. World Health Organization (WHO). Therapeutics and COVID-19: living guideline. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2021.1>. Published 2021. Accessed June 24, 2021.
12. Rochwerg, B., Siemieniuk, R. A., Agoritsas, T., Lamontagne, F., Askie, L., Lytvyn, L., Agarwal, A., Leo, Y.-S., Macdonald, H., Zeng, L., Amin, W., Burhan, E., Bausch, F. J., Calfee, C. S., Cecconi, M., Chanda, D., Du, B., Geduld, H., Gee, P., ... Vandvik, P. O. (2020). A living WHO guideline on drugs for covid-19. *BMJ*, 370, m3379. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3379>
13. GRADE guidelines 26: informative statements to communicate the findings of systematic reviews of interventions - *Journal of Clinical Epidemiology*. Accessed March 24, 2021. [https://www.jclinepi.com/article/S0895-4356\(19\)30416-0/fulltext](https://www.jclinepi.com/article/S0895-4356(19)30416-0/fulltext)

14. Brouwers MC, Kerkvliet K, Spithoff K. The AGREE Reporting Checklist: a tool to improve reporting of clinical practice guidelines. *BMJ*. 2016;352. doi:10.1136/bmj.i1152
15. Siemieniuk RAC, Bartoszko JJ, Ge L, y col. Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2020;370. doi:10.1136/bmj.m2980
16. Bartoszko, J. J., Siemieniuk, R. A. C., Kum, E., Qasim, A., Zeraatkar, D., Ge, L., Han, M. A., Sadeghirad, B., Agarwal, A., Agoritsas, T., Chu, D. K., Couban, R., Darzi, A. J., Devji, T., Ghadimi, M., Honarmand, K., Izcovich, A., Khamis, A., Lamontagne, F., ... Brignardello-Petersen, R. (2021). Prophylaxis against covid-19: Living systematic review and network meta-analysis. *BMJ*, 373, n949. <https://doi.org/10.1136/bmj.n949>
17. Thu Van Nguyen, Gabriel Ferrand, Sarah Cohen-Boulakia, Ruben Martinez, Philipp Kapp, Emmanuel Coquery, y col for the COVID-NMA consortium. (2020). RCT studies on preventive measures and treatments for COVID-19 [Data set]. Zenodo. <http://doi.org/10.5281/zenodo.4266528>
18. Pan American Health Organization. (2021, March 26). Ongoing Living Update of Potential COVID-19 Therapeutics Options: Summary of Evidence. Rapid Review. <https://iris.paho.org/>. <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52719>
19. Furtado RHM, Berwanger O, Fonseca HA, Corrêa TD, Ferraz LR, Lapa MG, et al. Azithromycin in addition to standard of care versus standard of care alone in the treatment of patients admitted to the hospital with severe COVID-19 in Brazil (COALITION II): a randomised clinical trial. *Lancet* 2020;396:959-67. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31862-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31862-6).
20. Horby PW, Roddick A, Spata E, Staplin N, Emberson JR, Pessoa-Amorim G, Peto L, et al. 2020. Azithromycin in Hospitalised Patients with COVID-19 (RECOVERY): A Randomised, Controlled, Open-Label, Platform Trial. Preprint. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*. <https://doi.org/10.1101/2020.12.10.20245944>.
21. Rashad A, Nafady A, Hassan M, Mansour H, Taya U, Bazeed S, et al. Therapeutic efficacy of macrolides in management of patients with mild COVID-19. *ResearchSquare* [Internet]. 2021
22. Butler CC, Dorward J, Yu L-M, Gbinigie O, Hayward G, Saville BR, et al. Azithromycin for community treatment of suspected COVID-19 in people at increased risk of an adverse clinical course in the UK (PRINCIPLE): a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial. *The Lancet*. 2021 Mar;S014067362100461X.
23. Sekhavati E, Jafari F, SeyedAlinaghi S, Jamali Moghadam Siahkali S, Sadr S, Tabarestani M, et al. Safety and effectiveness of azithromycin in patients with COVID19: an open-label randomized trial. *Int Journal Antimicrob Ag* 2020;56(4):106143. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106143>. Accessed June 24, 2021.
24. Guvenmez O, Keskin H, Ay B, Birinci S, Kanca MF. The comparison of the effectiveness of lincocin® and azitro® in the treatment of COVID-19-associated pneumonia: a prospective study. *J Popul Ther Clin Pharmacol* 2020;27(S Pt1):e5–10. <https://doi.org/10.15586/jptcp.v27iSP1.684>.

25. Hinks TS, Cureton L, Knight R, Wang A, Cane JL, Barber VS, et al. A randomised clinical trial of azithromycin versus standard care in ambulatory COVID-19 – the ATOMIC2 trial [Internet]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2021 Apr [cited 2021 May 3]. Available from: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.04.21.21255807>
26. Johnston C, Brown ER, Stewart J, et al. Hydroxychloroquine with or without azithromycin for treatment of early SARS-CoV-2 infection among high-risk outpatient adults: A randomized clinical trial. *EClinicalMedicine*. 2021;33. doi:10.1016/j.eclinm.2021.100773
27. Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, et al. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(21):2041-2052. doi:10.1056/NEJMoa2019014
28. Omrani AS, Pathan SA, Thomas SA, et al. Randomized double-blinded placebo-controlled trial of hydroxychloroquine with or without azithromycin for virologic cure of non-severe Covid-19. *EClinicalMedicine*. 2020;29:100645. doi:10.1016/j.eclinm.2020.100645
29. Brown SM, Peltan I, Kumar N, et al. Hydroxychloroquine vs. Azithromycin for Hospitalized Patients with COVID-19 (HAHPS): Results of a Randomized, Active Comparator Trial. *Ann Am Thorac Soc*. Published online November 9, 2020. doi:10.1513/AnnalsATS.202008-940OC
30. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Published 2021. Accessed June 24, 2021.
31. Ministerio de Salud de Chile. Recomendaciones clínicas basadas en evidencia. Coronavirus/ COVID-19. Uso ivermectina como parte del tratamiento estándar. <https://diprece.minsal.cl/temas-de-salud/temas-de-salud/guias-clinicas-no-ges/guias-clinicas-no-ges-enfermedades-transmisibles/covid-19/recomendaciones/uso-ivermectina-como-parte-del-tratamiento-estandar/>. Published 2021. Accessed June 24, 2021.
32. Pan American Health Organization. (2020a, July 29). Guía para el cuidado crítico de pacientes adultos graves con Coronavirus (COVID-19) en las Américas (Versión corta). OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud. <https://www.paho.org/es/documentos/guia-para-cuidado-critico-pacientes-adultos-graves-con-coronavirus-covid-19-americas-0>. Accessed June 24, 2021.

argentina.gob.ar/salud