

PERLAS PARA URGENCIÓLOGOS

Antibióticos para el tratamiento de la COVID-19

Antibiotics for the treatment of COVID-19

Maria Popp¹, Miriam Stegemann², Manuel Rieme¹, Maria-Inti Metzendorf³, Carolina S. Romero⁴, Agata Mikolajewska², Peter Kranke¹, Patrick Meybohm¹, Nicole Skoetz⁵, Stephanie Weibel¹

Fundamento

El efecto de los antibióticos con posibles propiedades antivirales y antiinflamatorias se está investigando en ensayos clínicos como tratamiento para la COVID-19. El uso de antibióticos obedece a la intención de tratar la enfermedad vírica y no principalmente de tratar coinfecciones bacterianas de individuos con COVID-19. Es necesario conocer en profundidad las pruebas actuales sobre la eficacia y la seguridad de los antibióticos como tratamientos antivirales para la COVID-19 basados en ensayos controlados aleatorizados (ECA).

Objetivos

Evaluar la eficacia y seguridad de los antibióticos comparados entre sí, o bien comparados con ningún tratamiento, con el tratamiento estándar solo, con placebo o con cualquier otra intervención activa de eficacia probada para el tratamiento de pacientes ambulatorios y hospitalizados con COVID-19.

Métodos de búsqueda

Se realizaron búsquedas en el Registro de Estudios Cochrane COVID-19 (que comprende CENTRAL, MEDLINE, Embase, ClinicalTrials.gov, de la OMS y medRxiv), en Web of Science y la literatura global de la OMS COVID-19 sobre coronavirus para identificar estudios finalizados y en curso hasta el 14 de junio de 2021.

Criterios de selección

Se incluyeron ECA que compararon antibióticos entre sí, con ningún tratamiento, con atención estándar sola, con placebo o con otra intervención probada, para el tratamiento de personas con COVID-19 confirmada, independientemente de la gravedad de la enfermedad, tratadas en el ámbito hospitalario o ambulatorio. Se excluyeron los estudios que comparaban antibióticos con otras intervenciones farmacológicas de eficacia no probada.

Extracción de datos y análisis

Se evaluó el riesgo de sesgo de los resultados primarios mediante la herramienta Cochrane de riesgo de sesgo (ROB 2) para ECA. Se utilizó la escala GRADE para calificar la certeza de la evidencia para los siguientes resultados primarios: 1) para tratar a pacientes hospitalizados con COVID-19 moderada a grave: mortalidad, empeoramiento clínico definido como nueva necesidad de intubación o muerte, mejoría clínica definida como ser dado de alta con vida, calidad de vida, acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves y arritmias cardíacas; y 2) para tratar a pacientes ambulatorios con COVID-19 asintomática o leve: mortalidad, empeoramiento clínico definido como ingreso hospitalario o muerte, mejoría clínica definida como resolución de los síntomas, calidad de vida, acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves y arritmias cardíacas.

Resultados principales

Se incluyeron 11 estudios con 11.281 participantes con una edad media de 54 años que investigaron los antibióticos en comparación con placebo, con la atención estándar sola o con otro antibiótico. No se encontró ningún estudio que comparara los antibióticos con una intervención de eficacia probada. Todos los estudios investigaron azitromicina y dos estudios investigaron otros antibióticos en comparación con la azitromicina. Siete estudios investigaron pacientes hospitalizados con COVID-19 moderada a grave y 4 investigaron casos leves de COVID-19 en pacientes ambulatorios. Ocho eran estudios abiertos, dos eran estudios ciegos con un control de placebo y uno no informó sobre el cegamiento. Se identificaron 19 estudios en curso y 15 en espera de clasificación a la espera de publicación de resultados o aclaración de inconsistencias.

De los 30 resultados de estudio que contribuyeron a los resultados primarios de los estudios incluidos, 17 se evaluaron como de bajo riesgo general de sesgo y 13

Filiación de los autores: ¹Department of Anaesthesiology, Intensive Care, Emergency and Pain Medicine, University Hospital Wuerzburg, Wuerzburg, Alemania. ²Department of Infectious Diseases and Respiratory Medicine, Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin, Alemania. ³Cochrane Metabolic and Endocrine Disorders Group, Institute of General Practice, Medical Faculty of the Heinrich-Heine-University Düsseldorf, Düsseldorf, Alemania. ⁴Department of Anaesthesiology, Intensive Care, Emergency and Pain Medicine, General University Hospital Valencia, Valencia, España. ⁵Cochrane Cancer, Department I of Internal Medicine, Center for Integrated Oncology Aachen Bonn Cologne Duesseldorf, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, University of Cologne, Cologne, Alemania.

Autor para correspondencia: Stephanie Weibel.

Correo electrónico: weibel_s@ukw.de

Información del artículo: Esta sección reproduce artículos previamente publicados por Cochrane Database of Systematic Reviews y se realiza en coordinación con Patricia Jabre, Sebastian Beroud, Julie Dumouchel, Virginie-Eve Lvoyschi, Kirk Magee, Daniel Meyran, Nordin Nekhill y Youri Yordanov del grupo Cochrane Pre-hospital and Emergency Care. El artículo corresponde a la traducción al español por parte del equipo editorial de EMERGENCIAS de una parte del artículo publicado en Cochrane Database of Systematic Reviews, número 10, 2021. Art. No.: CD015025. DOI: 10.1002/14651858.CD015025. (ver <https://www.cochranelibrary.com/> para mayor información). Las revisiones Cochrane se actualizan regularmente a medida que aparece nueva evidencia y en respuesta a solicitudes, por lo que Cochrane Database of Systematic Reviews debe consultarse para obtener la versión más reciente de la revisión.

Editor responsable: Oscar Miró.

como de cierta preocupación de sesgo. Sólo los estudios que investigaron la azitromicina informaron sobre datos elegibles para los resultados primarios priorizados. Las dosis de azitromicina y la duración del tratamiento variaron entre los estudios incluidos.

Azitromicina para el tratamiento de COVID-19 en comparación con placebo o tratamiento estándar sólo en pacientes hospitalizados

Parece muy seguro de que la azitromicina tiene poco o ningún efecto sobre la mortalidad por todas las causas en el día 28 en comparación con la atención estándar sola (cociente de riesgos [CR] 0,98; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,90 a 1,06; 8600 participantes; 4 estudios; evidencia de alta certeza). La azitromicina probablemente tiene poco o ningún efecto sobre el empeoramiento clínico o la muerte en el día 28 (CR 0,95; IC 95%: 0,87 a 1,03; 7.311 participantes; 1 estudio; evidencia de certeza moderada), en la mejoría clínica en el día 28 (CR 0,96; IC 95%: 0,84 a 1,11; 8.172 participantes; 3 estudios; evidencia de certeza moderada), en los acontecimientos adversos graves durante el periodo de estudio (CR 1,11; IC 95%: 0,89 a 1,40; 794 participantes; 4 estudios; evidencia de certeza moderada), y arritmias cardíacas durante el periodo de estudio (CR 0,92; IC 95%: 0,73 a 1,15; 7.865 participantes; 4 estudios; evidencia de certeza moderada) en comparación con el placebo o el tratamiento estándar solo, placebo o el tratamiento estándar solo. La azitromicina puede aumentar ligeramente cualquier acontecimiento adverso durante el periodo de estudio (CR 1,20; IC 95%: 0,92 a 1,57; 355 participantes; 3 estudios; evidencia de baja certeza) en comparación con la atención estándar sola. Ningún estudio informó sobre la calidad de vida hasta los 28 días.

Azitromicina para el tratamiento de COVID-19 en comparación con placebo o tratamiento estándar sólo en pacientes ambulatorios

La azitromicina puede tener poco o ningún efecto en comparación con el placebo o la atención estándar sola sobre la mortalidad por todas las causas en el día 28 (CR 1,00; IC 95%: 0,06 a 15,69; 876 participantes; 3 estudios; evidencia de baja certeza), en el ingreso hospitalario o la muerte en 28 días (R: 0,94; IC 95%: 0,57 a 1,56; 876 participantes; 3 estudios; evidencia de

baja certeza), y en la resolución de los síntomas en el día 14 (CR: 1,03; IC 95%: 0,95 a 1,12; 138 participantes; 1 estudio; evidencia de baja certeza). No se sabe con certeza si la azitromicina aumenta o reduce los eventos adversos graves en comparación con el placebo o la atención estándar sola (0 participantes experimentaron eventos adversos graves; 454 participantes; 2 estudios; evidencia de muy baja certeza). Ningún estudio informó sobre los eventos adversos, las arritmias cardíacas durante el periodo de estudio o la calidad de vida hasta los 28 días.

Azitromicina para el tratamiento de COVID-19 en comparación con cualquier otro antibiótico en pacientes hospitalizados y ambulatorios

Un estudio comparó azitromicina con lincomicina en pacientes hospitalizados, pero no informó ningún resultado primario. Otro estudio comparó azitromicina con claritromicina en pacientes ambulatorios, pero no informó ningún resultado relevante para esta revisión.

Conclusión de los autores

Parece seguro que el riesgo de muerte en pacientes hospitalizados por COVID-19 no se reduce con el tratamiento con azitromicina después de 28 días. Además, basándonos en evidencia de certeza moderada, los pacientes hospitalizados con enfermedad moderada y grave probablemente no se benefician de azitromicina como posible tratamiento antiviral y antiinflamatorio para la COVID-19 en cuanto a empeoramiento o mejoría clínica. Para el ámbito ambulatorio, actualmente hay pruebas de baja certeza de que la azitromicina puede no tener un efecto beneficioso para las personas con COVID-19. No hay pruebas de ECA disponibles para otros antibióticos como tratamiento antiviral y antiinflamatorio de la COVID-19.

De acuerdo con el enfoque vivo de esta revisión, se actualizará continuamente la búsqueda y se incluirán ensayos elegibles para llenar este vacío de evidencia. Sin embargo, en relación con las pruebas para la azitromicina y en el contexto de la resistencia antimicrobiana, los antibióticos no deben utilizarse para el tratamiento de la COVID-19 fuera de ECA bien diseñados.

Resumen simplificado

Título: ¿Son los antibióticos un tratamiento eficaz para la COVID-19 y causan efectos no deseados?

Mensajes clave.

- El antibiótico azitromicina no es un tratamiento eficaz para la COVID-19.
- No se sabe si otros antibióticos además de la azitromicina son tratamientos efectivos para la COVID-19 porque no hay suficiente investigación.
- Hay 19 estudios en curso que están investigando antibióticos para la COVID-19. Esta revisión se actualizará si sus resultados cambian nuestras conclusiones.

¿Qué son antibióticos? Los antibióticos son medicamentos baratos y comunes utilizados para tratar infecciones bacterianas. Sin

embargo, estudios de laboratorio recientes han descubierto que algunos antibióticos ralentizan la reproducción de algunos virus, incluido el SARS-CoV-2, el virus causante del COVID-19. En pruebas de laboratorio, un antibiótico, la azitromicina, redujo la actividad viral y la inflamación, por lo que se ha estudiado como posible tratamiento del COVID-19. Se necesitan pruebas sólidas antes de administrar antibióticos para el COVID-19 porque el uso excesivo o incorrecto de antibióticos puede provocar resistencia a los antimicrobianos, donde los organismos que causan la infección cambian, y ello hace que los antibióticos dejen de funcionar.

¿Qué se quería descubrir? Se quería saber si los antibióticos reducen la muerte, la gravedad de la enfermedad y la duración de la infección en personas con COVID-19, si tienen un efecto en la calidad de vida o causan efectos no deseados. Se incluyeron estudios que compararon antibióticos con placebo (tratamiento ficticio), ningún tratamiento, atención habitual, otro antibiótico o tratamientos para la COVID-19 que se sabe que funcionan hasta cierto punto, como remdesivir o dexametasona. Se excluyeron los tratamientos que sabemos que no funcionan para la COVID-19, como la hidroxicloroquina, o que tienen una influencia desconocida sobre la enfermedad. Se evaluaron los efectos de los antibióticos en personas con COVID-19 en: la muerte; si los síntomas de COVID-19 de las personas mejoraban o empeoraban; efectos no deseados; problemas de ritmo cardíaco; y calidad de vida.

¿Qué se hizo? Se buscaron estudios que investigaran los antibióticos para tratar a las personas con COVID-19 en el hospital o como pacientes ambulatorios. Se compararon y resumieron los resultados de los estudios y se calificó la confianza en las pruebas, sobre la base de criterios comunes tales como los métodos y el tamaño de los estudios.

¿Qué se descubrió? Se encontraron 11 estudios con 11.281 personas que investigaron los antibióticos para tratar el COVID-19. Los 11 estudios investigaron la azitromicina. Nueve estudios (10.807 personas) compararon la azitromicina con ningún tratamiento, placebo o atención habitual sola. Dos estudios compararon la azitromicina con otro antibiótico: lincomicina (1 estudio, 24 personas) y claritromicina (1 estudio, 450 personas). Sin embargo, no informaron datos que se pudieran utilizar en esta revisión, por lo que los resultados se aplican sólo a la azitromicina. Siete estudios incluyeron personas con COVID-19 moderada a grave hospitalizadas y 4 estudios incluyeron pacientes ambulatorios con COVID-19 leve. Los estudios utilizaron diferentes dosis de azitromicina y diferentes duraciones del tratamiento. Se encontraron 19 estudios en curso. No se han clasificado 15 estudios finalizados porque se espera más información de los autores, o aún no se han publicado.

Resultados clave

Pacientes hospitalizados con COVID-19 moderada a grave. La azitromicina, comparada con la atención habitual sola, no conduce a más o menos muertes en los 28 días posteriores al tratamiento (4 estudios, 8.600 personas). En comparación con la atención habitual sola o con placebo, la azitromicina probablemente no empeora (1 estudio, 7.311 personas) ni mejora el estado de los pacientes (3 estudios, 8.172 personas); y no aumenta ni disminuye los acontecimientos indeseados graves (4 estudios, 794 personas), ni los problemas del ritmo cardíaco (4 estudios, 7.865 personas). La azitromicina puede aumentar ligeramente los efectos no deseados no graves en comparación con la atención habitual sola (3 estudios, 355 personas). Ningún estudio analizó la calidad de vida.

Pacientes ambulatorios con COVID-19 leve. En comparación con la atención habitual sola o con placebo, la azitromicina puede suponer una diferencia escasa o nula para: la muerte de personas en los 28 días posteriores al tratamiento (3 estudios, 876 personas); el empeoramiento de la enfermedad en los 28 días posteriores al tratamiento (3 estudios, 876 personas); o la mejora de los síntomas del COVID-19 en los 14 días posteriores al tratamiento (1 estudio, 138 personas). No se sabe si la azitromicina comparada con la atención habitual sola o con placebo aumenta o disminuye los efectos graves no deseados (2 estudios, 454 participantes). Ningún estudio informó de efectos no deseados no graves, problemas del ritmo cardíaco o calidad de vida.

¿Cuáles son las limitaciones de la evidencia? Existe mucha confianza en la evidencia sobre la azitromicina para pacientes COVID-19 hospitalizados. Sin embargo, existe menos confianza en las pruebas sobre la azitromicina en pacientes ambulatorios, principalmente porque había pocos estudios que también tenían algunos defectos, por lo que no se pudo extraer conclusiones fiables. Sólo se encontró pruebas relevantes sobre un antibiótico, la azitromicina, por lo que se desconoce los efectos de otros antibióticos para el tratamiento de la COVID-19. Se continuará buscando nuevos estudios para llenar este vacío de evidencia. La evidencia no sugiere que la azitromicina sea un tratamiento efectivo para la COVID-19, especialmente dado el peligro de la resistencia antimicrobiana. La azitromicina o cualquier otro antibiótico no debe utilizarse para tratar la COVID-19 fuera de estudios bien diseñados.

¿Cómo de actualizada está dicha evidencia? La evidencia está actualizada hasta el 14 de junio de 2021.