

Efecto de la azitromicina oral frente al placebo sobre los síntomas de COVID-19 en pacientes ambulatorios con infección por SARS-CoV-2

Un ensayo clínico aleatorizado

Catherine E. Oldenburg, ScD, MPH; Benjamin A. Pinsky, MD, PhD; Jessica Brogdon, MPH, TM; Cindi Chen, MS; Kevin Ruder, BS; Lina Zhong, BS; Fanice Nyatigo, BS; Catherine A. Cook, MPH; Armin Hinterwirth, PhD; Elodie Lebas, RN; Travis Redd, MD, MPH; Travis C. Porco, PhD, MPH; Thomas M. Lietman, MD; Benjamin F. Arnold, PhD, MPH; Thuy Doan, MD, PhD.

Afiliaciones de los autores: Francis I. Proctor Foundation, University of California, San Francisco (Oldenburg, Brogdon, Chen, Ruder, Zhong, Nyatigo, Cook, Hinterwirth, Lebas, Redd, Porco, Lietman, Arnold, Doan); Department of Ophthalmology, University of California, San Francisco (Oldenburg, Redd, Porco, Lietman, Arnold, Doan); Department of Epidemiology and Biostatistics, University of California, San Francisco (Oldenburg, Porco, Lietman); Department of Pathology, Stanford University School of Medicine, Stanford, California (Pinsky); Clinical Virology Laboratory, Stanford Health Care, Stanford, California (Pinsky); Division of Infectious Diseases and Geographic Medicine, Department of Medicine, Stanford School of Medicine, Stanford, California (Pinsky).

JAMA, [doi:10.1001/jama.2021.11517](https://doi.org/10.1001/jama.2021.11517), 16 de julio, 2021.

IMPORTANCIA Se ha planteado la hipótesis de que la azitromicina tiene actividad contra el SARS-CoV-2.

OBJETIVO Determinar si la azitromicina oral en pacientes ambulatorios con infección por SARS-CoV-2 conduce a la ausencia de síntomas de COVID-19 autoinformados en el día 14.

DISEÑO, AJUSTE Y PARTICIPANTES Ensayo clínico aleatorizado de azitromicina versus emparejamiento con placebo, realizado desde mayo del 2020 hasta marzo del 2021. Los pacientes ambulatorios de los Estados Unidos fueron inscriptos de forma remota a través de encuestas basadas en Internet, y tuvieron un seguimiento durante 21 días. Los participantes elegibles tuvieron un resultado positivo en la prueba de diagnóstico del SARS-CoV-2 (amplificación de ácido nucleico o antígeno) dentro de los 7 días previos inscripción, tenían 18 años o más, y no estaban hospitalizados en ese momento del enrolamiento. Entre las 604 personas examinadas, 297 no eran elegibles, 44 se negaron a participar, y se inscribieron 263. Los participantes, los investigadores y el personal del estudio fueron enmascarados a la aleatorización del tratamiento.

INTERVENCIONES Los participantes fueron asignados al azar de una manera 2: 1 a una sola dosis oral de 1,2 g de azitromicina (n = 171) o placebo equivalente (n = 92).

PRINCIPALES RESULTADOS Y MEDIDAS El resultado primario fue la ausencia de autoinforme de síntomas de COVID-19 el día 14. Hubo 23 puntos finales clínicos secundarios, que incluyeron hospitalización por cualquier causa el día 21.

RESULTADOS Entre los 263 participantes que fueron asignados al azar (mediana de edad, 43 años; 174 [66%] mujeres; 57% blancos no hispanos y 29% latinos / hispanos), el 76% completaron la prueba.

El ensayo fue cancelado por el comité de seguimiento de datos y seguridad por inutilidad después del análisis intermedio. El día 14, no hubo diferencias significativas en la proporción de participantes que no presentaban síntomas (azitromicina: 50%; placebo: 50%; diferencia de prevalencia, 0%; IC del 95%, -14% a 15%; $P > .99$). De 23 puntos finales clínicos secundarios preespecificados, 18 mostraron ninguna diferencia significativa. Para el día 21, 5 participantes en el grupo de azitromicina habían sido hospitalizados en comparación con 0 en el grupo de placebo (diferencia de prevalencia, 4%; IC del 95%, -1% a 9%; $P = 0,16$).

CONCLUSIONES Y PERTINENCIA Entre los pacientes ambulatorios con infección por SARS-CoV-2, el tratamiento con una dosis única de azitromicina, en comparación con placebo, no resultó en una mayor probabilidad de estar libre de síntomas el día 14. Estos hallazgos no apoyan el uso rutinario de azitromicina para la infección ambulatoria por SARS-CoV-2.

REGISTRO Del ENSAYO ClinicalTrials.gov Identificador: NCT04332107

Puntos clave

Pregunta ¿Una sola dosis oral de azitromicina conduce a la ausencia de síntomas en el día 14, en pacientes ambulatorios con COVID-19, en comparación con placebo?

Hallazgos En este ensayo aleatorio que incluyó a 263 participantes con infección por SARS-CoV-2, el tratamiento con una sola dosis oral de azitromicina, 1,2 g, frente a placebo, dio como resultado una ausencia autoinformada de síntomas de COVID-19 el día 14, en 50% frente a 50%; esto no fue estadísticamente significativo.

Significado Entre los pacientes ambulatorios con infección por SARS-CoV-2, el tratamiento con una dosis única de azitromicina oral en comparación con placebo, no resultó en una mayor probabilidad de estar libre de síntomas en el día 14.

La azitromicina es un antibiótico azálico de amplio espectro, que tiene propiedades antiinflamatorias y antivirales, y que se ha hipotetizado que tiene actividad contra el SARS-CoV-2.¹ Los efectos antiinflamatorios de la azitromicina puede reducir los niveles de citocinas que pueden ayudar a prevenir la progresión al daño tisular y al COVID-19 severo, especialmente si se administra temprano en el curso de la enfermedad. Si se encuentra que es eficaz, la azitromicina es barata, está ampliamente disponible, y tiene un excelente perfil de seguridad, y sería un candidato atractivo para uso ambulatorio. Alternativamente, si se encuentra que es ineficaz, su uso debe reducirse para evitar la selección de resistencia a los macrólidos.²

En los ensayos clínicos aleatorizados de pacientes hospitalizados, y en los pacientes ambulatorios con sospecha de COVID-19, no han podido encontrar pruebas para apoyar el uso de azitromicina para el tratamiento con COVID-19 con o sin el uso de hidroxiquina.³⁻⁶

El comparar el tratamiento con azitromicina, sin el uso concomitante de hidroxicloroquina, frente a placebo, en pacientes con infección por SARS-CoV-2 confirmada por laboratorio, podría proporcionar una evidencia de su eficacia para COVID-19. Este ensayo clínico aleatorizado, de pacientes ambulatorios con infección por SARS-CoV-2 recientemente documentada, evaluó si una sola dosis oral de azitromicina fue eficaz para prevenir la progresión del COVID-19 en pacientes ambulatorios.

Métodos

Diseño de prueba

El ensayo Azitromicina para COVID-19, Investigación de Pacientes Ambulatorios a Nivel Nacional (*Azithromycin for COVID-19 Trial, Investigating Outpatients Nationwide, ACTION*) fue un ensayo clínico aleatorizado 2: 1, que evaluó la eficacia de una sola dosis oral de 1,2 g de azitromicina en comparación con placebo, en síntomas de COVID-19 autoinformados entre pacientes ambulatorios, en todo Estados Unidos. Los participantes fueron reclutados desde el 22 de mayo del 2020 hasta el 16 de marzo del 2021. El seguimiento se completó el 31 de marzo de 2021. El estudio fue revisado y aprobado por la junta de revisión institucional de la Universidad de California, San Francisco (protocolo 20-30504) y la Universidad de Stanford (protocolo 56834) y se llevó a cabo bajo una solicitud de aplicación de un nuevo medicamento en investigación (No. 149526) de la FDA. Todos los participantes completaron un proceso de consentimiento informado por escrito en inglés o español. Para completar el proceso de consentimiento informado, el personal revisó el estudio con los participantes, revisó el formulario de consentimiento, y respondió a cualquier pregunta. Si estaban interesados, los participantes firmaron digitalmente el documento de consentimiento informado. El protocolo de ensayo y el plan de análisis estadístico están disponibles en **Suplemento 1**.

Lugar de estudio y contratación

Los participantes fueron reclutados en todo Estados Unidos. El ensayo fue anunciado a través de métodos tradicionales (por ejemplo, folletos en sitios de prueba), cartas enviadas por correo a pacientes que dieron positivo para SARS-CoV-2 en el Laboratorio de Virología Clínica de Stanford, y medios de comunicación social. Los posibles participantes completaron una encuesta en línea que evaluó su elegibilidad. El personal del estudio intentó contactar a cada participante potencial 3 veces por teléfono, y una vez por correo electrónico, si no había podido ponerse en contacto con el participante por teléfono. Si no se pudo contactar a un participante potencial o ya no estaba en ventana para ser elegible desde la fecha de su prueba SARS-CoV-2, fueron contados como "elegible pero no inscripto." Si se contactó con un participante con éxito, se le proporcionaron detalles sobre el estudio y se les envió una copia electrónica del documento de consentimiento informado vía correo electrónico. A los participantes que no pueden completar el consentimiento informado electrónico se les envió por correo una copia impresa del documento de consentimiento. Los participantes llenaron una encuesta de referencia en línea, y se les envió por correo un kit de estudio durante la noche, que consistía en el medicamento del estudio y las instrucciones. Todos los documentos estaban disponibles en inglés y español. La raza y la etnia fueron autoinformadas por los participantes basados en categorías fijas con la opción de informar un "otra" raza o etnia para cumplir con la normativa de alimentos y directrices de la FDA.

Criterio de elegibilidad

Los participantes eran elegibles para el ensayo si tenían documentado un resultado positivo de la prueba de SARS-CoV-2 (amplificación de ácido nucleico o antígeno) dentro de los 7 días anteriores a la inscripción. Si los participantes tuvieron múltiples pruebas, la primera fecha de la prueba positiva se consideró la fecha en la que dieron positivo. Los participantes cargaron los resultados positivos de las pruebas del SARS-CoV-2 durante el screening, o enviaron los resultados por correo electrónico directamente al personal del estudio. Los participantes fueron excluidos si eran menores de 18 años, tenían una alergia autoinformada a macrólidos, estaban tomando al mismo tiempo hidroxiclороquina, si eran mayores de 55 años (para reducir riesgo potencial de prolongación del intervalo QT), si estaban al mismo tiempo tomando nelfinavir o warfarina, estaban embarazadas actualmente (autoinforme), o no pudieron recibir el medicamento del estudio por correo o no completaron los cuestionarios en línea. No se requirió que los participantes sean sintomáticos para ser elegibles para el ensayo.

Aleatorización

Los participantes fueron asignados al azar en una proporción de 2: 1 a azitromicina o placebo emparejado. La aleatorización fue irrestricta (no hubo bloqueo o estratificación), y la secuencia se generó por el equipo de datos desenmascarados del estudio utilizando una aleatorización por computadora de números pseudoaleatorios en R (R Foundation). Se eligió una proporción de asignación de 2: 1 para aumentar la probabilidad que los participantes recibieran el fármaco activo del estudio, sin comprometer el poder estadístico. La asignación en una proporción 2: 1 condujo a aproximadamente un aumento del 10% del tamaño relativo de la muestra general a una proporción de asignación de 1: 1.

Intervenciones y enmascaramiento

Para facilitar el enmascaramiento y el ocultamiento de la asignación, las cartas fueron asignados al azar (por ejemplo, A, B, C; 6 letras en total) a cada tratamiento del estudio (azitromicina o placebo). El etiquetado de la botella del medicamento de estudio era idéntico a excepción de la carta para permitir el enmascaramiento de investigadores, personal del estudio, y participantes. Los participantes fueron asignados aleatoriamente a recibir 1 de las 6 cartas de tratamiento, y se les envió una botella de tratamiento etiquetada con esa carta de tratamiento. Solo el equipo de datos desenmascarados del estudio sabía qué cartas de tratamiento correspondían a azitromicina y placebo. Después de la aleatorización, a los participantes se les envió una dosis única oral de 1,2 g de suspensión de azitromicina o un placebo equivalente (Pfizer Inc) durante la noche, por correo. El placebo fue formulado específicamente para igualar a la azitromicina. La asignación se ocultó, al no revelar la carta asignada al azar al participante hasta después de que se completaron las evaluaciones de inscripción y de referencia.

En el caso de que el médico tratante de un participante del estudio creyera necesario para la seguridad del participante saber si recibió azitromicina o placebo, un miembro desenmascarado del equipo del estudio se ponía en contacto directamente con el médico tratante para revelar esta información. La información de la asignación de tratamiento fue divulgada solo a solicitud del médico tratante.

Resultados

Todos los criterios de valoración clínicos primarios y secundarios preespecificados se informan en este documento (consulte el **Suplemento 1** para obtener una lista completa de los puntos finales primarios y secundarios). El punto final primario preespecificado fue la ausencia

autoinformada de síntomas de COVID-19 en el día 14. Se incluyeron puntos finales secundarios preespecificados fueron eventos adversos en el día 3, hospitalización y / o muerte al día 21, consultas a sala de emergencias y / o uso de atención de urgencia antes del día 21, miembros del hogar que fueron diagnosticados o que desarrollaron síntomas de COVID-19 para el día 21, y síntomas de COVID-19 reportados por el paciente el día 21 (que incluyan fiebre, tos, diarrea, dolor abdominal, anosmia, conjuntivitis, dolor de garganta, dificultad para respirar, mialgia, astenia, mareos y una categoría "otros"). Los puntos finales del laboratorio serán informados en un artículo separado.

Valoración de los resultados

Los participantes completaron encuestas en línea los días 3, 7, 14 y 21 después de la inscripción para evaluar los resultados. En el día 3, a los participantes se les preguntó si habían experimentado vómitos, náuseas, diarrea, sarpullido o dolor abdominal desde que recibieron su medicación de estudio para evaluar los posibles efectos adversos del medicamento de estudio. Se preguntó a los participantes sobre los síntomas en cada punto de tiempo. Se preguntó a los participantes si se habían tenido que quedar en un entorno hospitalario (definido como en el departamento de emergencias o ingreso en el hospital durante ≥ 24 horas), si habían visitado un departamento de emergencias o centro de atención de urgencia, y si miembros del hogar habían sido diagnosticados o habían desarrollado síntomas de COVID-19 desde su última encuesta.

Cambios de protocolo

El resultado primario original del ensayo fue la hospitalización. Antes del primer análisis intermedio, la proporción de participantes que fueron hospitalizados fue sustancialmente menor del 10%, como se supuso durante la fase de diseño de prueba original (**Suplemento 1**). Dado el menor riesgo de hospitalización y un enrolamiento más lento de lo previsto, los investigadores principales propusieron al comité de seguimiento de datos y seguridad (DSMC) el 15 de octubre del 2020, que el resultado primario sea cambiado a ausencia de síntomas autoinformados en la visita de los 14 días del estudio, sin desenmascarar la asignación del tratamiento o realizar cualquier análisis de datos. El DSMC aprobó este cambio en el mismo día. El bioestadístico del estudio volvió a estimar el tamaño de la muestra para el nuevo resultado primario (descrito en la sección Tamaño de la muestra), y se propuso programar una nueva cita de análisis intermedio que constaba de un único análisis cuando la mitad del nuevo objetivo de tamaño de muestra se hubiera inscriptos y llegaran a su visita de 14 días (descrita en el Sección de análisis intermedio). Los cambios fueron implementados en el plan de análisis estadístico, en el manual de operaciones y procedimientos, y en ClinicalTrials.gov el 15 de diciembre del 2020, antes del análisis intermedio o del desenmascaramiento de la asignación de tratamientos.

Supervisión del ensayo

El comité de monitoreo de datos y seguridad (DSMC), compuesto por expertos en bioestadística, diseño de ensayos, epidemiología y enfermedades infecciosas, supervisó el ensayo. El DSMC se reunió 3 veces durante el transcurso del ensayo para revisar y aprobar el diseño del estudio antes del inicio de la inscripción, para revisar los cambios propuestos en el criterio de valoración principal, y para revisar los resultados del análisis intermedio. El protocolo de estudio estipuló que los eventos adversos graves debían notificarse a el monitor médico del estudio, quien posteriormente determinó si estaban relacionados con la

participación en el estudio. Cualquier evento adverso serio determinado como posiblemente relacionado con la participación en el estudio, debía informarse al DSMC en tiempo real.

Tamaño de la muestra

La estimación del tamaño de la muestra original se basó en el resultado primario, hospitalización el día 14 (Suplemento 1). El objetivo de tamaño de la muestra se revisó después del cambio en el punto final a la ausencia de síntomas autoinformados en el día 14. Suponiendo que el 50% de los participantes estarían libres de síntomas en día 14, 20% de pérdida durante el seguimiento y un $\alpha = .05$, la inclusión de 455 los participantes proporcionarían aproximadamente el 80% de potencia para detectar un aumento en la proporción de participantes que estuvieran sin síntomas del 50% al 65% el día 14. En el momento en que se diseñó el ensayo, había poca evidencia para orientar el supuesto de tamaño de la muestra. Se eligió la diferencia del 15% porque fue juzgado como una diferencia clínicamente significativa, el tamaño de la muestra sería factible de reclutar, y la diferencia había sido consistente con la mejoría clínica a los 14 días en un ensayo temprano de lopinavir-ritonavir y con supuestos para otros ensayos en curso de azitromicina para COVID-19.^{7,8}

Análisis intermedio

Un único análisis de eficacia intermedio después del 50% de que la población estuviera inscrita, y hubiera llegado al punto final del día 14 preespecificado (en $P = 0,001$) utilizando un Lan-DeMets α de aproximación con un límite de O'Brien-Fleming.

Análisis estadístico

En el caso de que el ensayo se detenga por cualquier motivo, el análisis preespecificado final incluiría todos los resultados entre los participantes que se hubieran inscrito en el momento en que se realizó la detención del ensayo. Los participantes fueron analizados según su grupo de aleatorización, y todos los participantes con datos completos en el día 14 se incluyeron en el análisis primario. Los métodos para el manejo de los datos faltantes en los análisis de sensibilidad se describen debajo. El análisis primario estimó la diferencia de prevalencia comparando la proporción de pacientes que estaban libres de síntomas a los 14 días en los grupos de azitromicina frente a placebo. La razón de prevalencia y el 95% de confianza correspondiente a los intervalos se estimaron utilizando un bootstrap no paramétrico. Los valores de P para las diferencias entre los grupos se calcularon utilizando una prueba de permutación con la diferencia de prevalencia entre los grupos, y con la prueba estadística de las 10000 iteraciones. Para los puntos finales secundarios de hospitalización, uso del servicio de urgencias, incidente COVID-19 entre otros miembros del hogar, y síntomas específicos de COVID-19, se estimaron las diferencias en la prevalencia entre grupos y el intervalo de confianza para la diferencia del 95%. Los valores de p se estimaron para las diferencias entre grupos como con el resultado primario. La proporción de participantes que experimentan cada efecto adverso se calculó por grupo de tratamiento. Una serie de análisis de subgrupos para el criterio de valoración principal fueron preespecificados, incluso por edad (> 60 versus ≤ 60 años), presencia de síntomas de COVID-19 autoinformados en el momento de la inscripción versus asintomáticos en el momento de la inscripción, y de alto riesgo frente a bajo riesgo, con alto riesgo definido como la edad de 60 años o más e hipertensión, enfermedad cardiovascular, diabetes o enfermedad pulmonar obstructiva o restrictiva, en el momento de la inscripción (**Suplemento 1**). Se probó la presencia de interacción en la escala aditiva para utilizando un término de interacción entre el grupo de tratamiento y cada modificador de

efecto en modelos binomiales lineales. Dado que todos los análisis fueron preespecificados, no se hicieron ajustes para comparaciones múltiples. Todas las pruebas fueron de 2 caras y un $\alpha < .05$ fue considerado estadísticamente significativo. Por el potencial para el error de tipo I debido a comparaciones múltiples, los resultados de los análisis de criterios de valoración secundarios deben interpretarse como exploratorios.

Se completó un análisis preespecificado para tener en cuenta los resultados faltantes por ponderación de probabilidad inversa, como una verificación de robustez, asumiendo que faltaban los resultados al azar (**Suplemento 1**).⁹ Para revisar la robustez de un modo adicional, suponiendo que los resultados no se hayan perdido de forma aleatoria, se utilizó un enfoque de modelo de mezcla de patrones modelando la ausencia de síntomas en el día 14 con un modelo de probabilidad lineal en función de las covariables enumeradas para la inversa del estimador ponderado por probabilidad. Los resultados faltantes fueron imputados usando el ajuste del modelo para predecir, agregando un parámetro de cambio que variaba en un rango de valores. Todos los análisis fueron realizados en la versión R 4.0.2 (R Foundation).

Resultados

Se inscribió un total de 263 participantes, de los cuales 171 fueron aleatorizados a azitromicina y 92 a placebo, con 76% completando la visita del estudio del día 14 (77% en el grupo de estudio de azitromicina y 76% en el grupo placebo) (**Figura; Tabla 1 electrónica** en Suplemento 2). El porcentaje y la distribución de las características basales entre los participantes que completaron el ensayo, y quién informó y quién no informó haber tomado el medicamento del estudio fueron similares entre los grupos (**tablas electrónicas 2-5** en el Suplemento 2).

La mediana de tiempo desde el resultado positivo de la prueba hasta la inscripción en el estudio duró 3 días (azitromicina: 3 días; placebo: 2 días) (**Tabla 1**). La mediana de edad de la población de estudio fue de 43 años y el 66% eran mujeres. Los síntomas más comúnmente reportados al inicio del estudio fueron tos (azitromicina: 65%; placebo: 66%), astenia (azitromicina: 63%; placebo: 60%), y fiebre (azitromicina: 51%; placebo: 44%) (**Tabla 1**). La mayoría los participantes informaron síntomas múltiples (azitromicina: 89%; placebo: 89%). La información de asignación de tratamiento fue dado a los médicos tratantes de 4 participantes.

La población de análisis intermedio se alcanzó el 3 febrero, del 2021. En la revisión del análisis intermedio preespecificado, el DSMC solicitó una evaluación del poder condicional para informar la recomendación acerca de continuar el ensayo.¹⁰ Este análisis arrojó una potencia condicional del 17% asumiendo que los datos para el resto de la prueba eran consistentes con 15 puntos porcentuales de aumento en la proporción de pacientes sin autoinformación de síntomas en el grupo de azitromicina frente al grupo de placebo.

Dado el bajo poder condicional y teniendo en cuenta que el reclutamiento estaba tardando más de lo previsto originalmente, el DSMC recomendó la detención por inutilidad el 16 de marzo de 2021.

Resultado primario

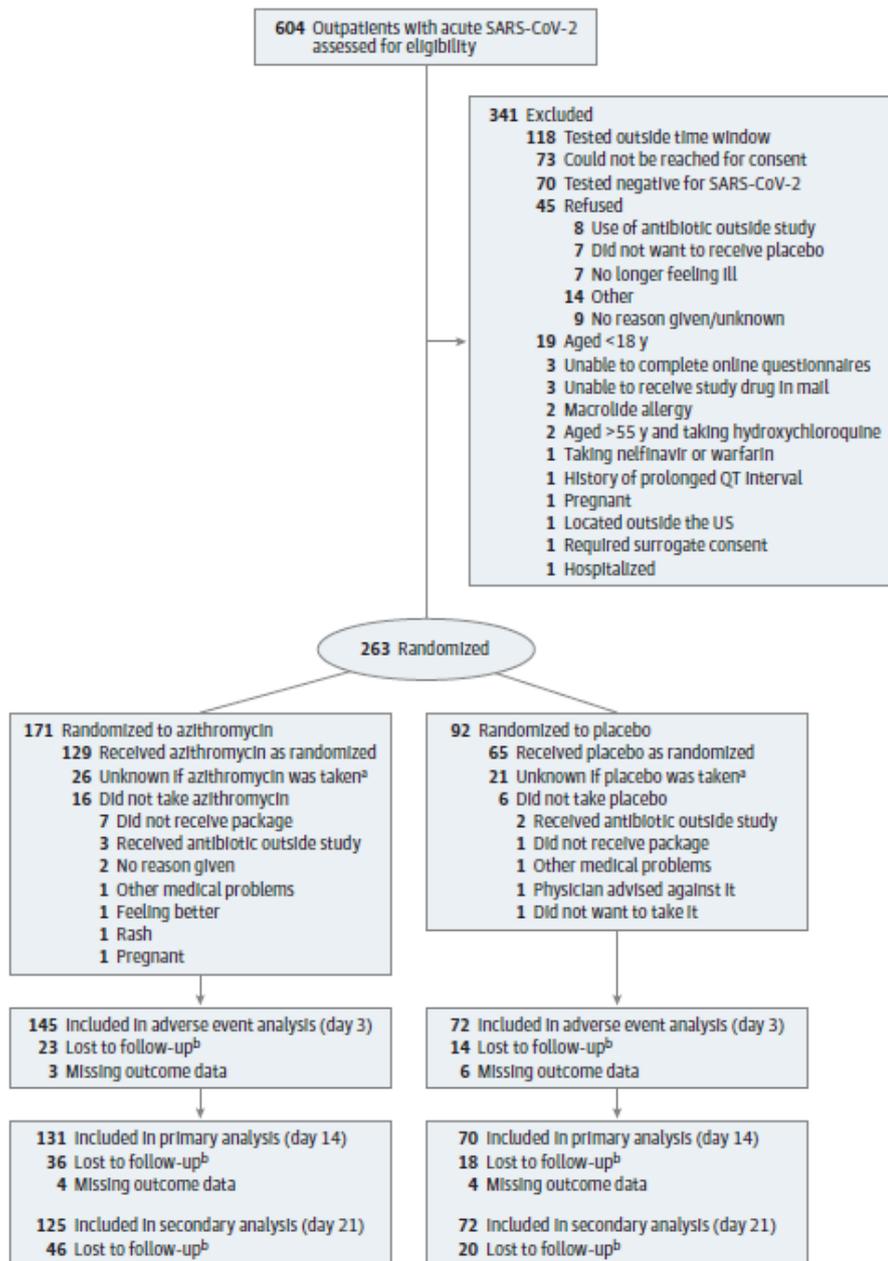
La proporción de participantes que informaron no tener síntomas en la visita del día 14 del estudio no fue significativamente diferente entre los grupos (50% de participantes en cada grupo) (**Tabla 2**). Esto correspondió a una diferencia de prevalencia del 0% (IC del 95%, -14% al 15%; $P > 0,99$) y una razón de prevalencia de 1,01 (IC del 95%, 0,76- 1,39; $P > .99$).

Cinco participantes fueron considerados de alto riesgo por la definición preespecificada, excluyendo el análisis de subgrupos por estratificación de riesgo. Entre las personas de 60 años o menos, la diferencia de prevalencia fue del 0% (IC del 95%, -15% a 16%), y entre las personas mayores de 60 años, la diferencia de prevalencia fue 0% (IC del 95%, -46% a 46%), sin diferencias significativas en las estimaciones entre grupos ($P > .99$ para interacción) (**Tabla 2**). Del mismo modo, no hubo diferencia significativa entre los asintomáticos (diferencia de prevalencia, 15%; IC del 95%, -46% a 76%) en comparación con participantes sintomáticos (diferencia de prevalencia, -1%; IC del 95%, -17% a 15%; $p = 0,52$ para la interacción) (**Tabla 2**). El análisis de sensibilidad asumiendo los datos que faltaban al azar, usando ponderación de probabilidad inversa (diferencia de prevalencia, 0%; IC del 95%, -15% a 15%) y los datos faltantes no al azar (asumiendo una reducción de 4 veces en la probabilidad de ausencia de síntomas en el día 14 entre los datos faltantes, condicionado a todas las demás covariables medidas, diferencia de prevalencia, 1%; 95% CI, -14% a 15%) fueron consistentes con el resultado primario (**Tabla electrónica 6** en el Suplemento 2). Los supuestos para los análisis que faltan no al azar fueron coherentes con el resultado primario (**Tabla electrónica 6**).

Resultados secundarios

Para el día 3, más participantes informaron efectos adversos gastrointestinales en el grupo de azitromicina en comparación con placebo, incluyendo diarrea (azitromicina: 41%; placebo: 17%), dolor abdominal (azitromicina: 17%; placebo: 1%) y náuseas (azitromicina: 22%; placebo: 10%) (**Tabla 3**). No hubo diferencias significativas en los síntomas específicos de COVID-19 autoinformados el día 14 (**Tabla 4**). No hubo eventos graves reportados, y no hubo muertes en ninguno de los grupos de estudio. De los participantes seguidos hasta el día 21, 5 informaron haber sido hospitalizados, todos los cuales estaban en el grupo de azitromicina (**Tabla 4**). Las razones de la hospitalización incluyeron dificultad para respirar ($n = 2$), neumonía ($n = 1$), baja saturación de oxígeno ($n = 1$), y dolor abdominal ($n = 1$). Para el día 21, las visitas al departamento de emergencias / o de atención de urgencia en el grupo de azitromicina fueron significativamente más altas que en el grupo de placebo (azitromicina: 14%; placebo: 3%; diferencia, 12%; IC del 95%, 3% -20%; $P = 0,01$) (**Tabla 4**). No hubo diferencias significativas en los otros 18 resultados secundarios (**Tabla 4**).

Figure. Flow of Participants in a Trial of Azithromycin for Treatment of SARS-CoV-2 Infection in Outpatients



^a Did not complete survey at day 3.

^b Loss to follow-up numbers are cumulative.

Table 1. Baseline Participant Characteristics, Medications, and Symptoms

Characteristics	Azithromycin (n = 171)	Placebo (n = 92)
Age, median (IQR), y	42 (35-49)	44 (35-51)
Sex, No. (%)	n = 168	n = 92
Female	117 (69)	57 (62)
Male	51 (30)	35 (38)
Geographic region, No. (%) ^a		
West	79 (46)	40 (44)
Southeast	38 (22)	14 (15)
Southwest	24 (14)	16 (17)
Midwest	21 (12)	16 (17)
Northeast	9 (5)	6 (7)
Race and ethnicity, No. (%) ^b	n = 167	n = 92
Non-Hispanic White	94 (56)	56 (61)
Latinx/Hispanic	49 (29)	27 (30)
Non-Hispanic Black	11 (7)	1 (1)
Non-Hispanic Asian	6 (4)	3 (3)
Non-Hispanic Middle Eastern/Arab	2 (1)	1 (1)
Non-Hispanic Native American	0	1 (1)
More than 1 race	4 (2)	3 (3)
Preferred not to answer	1 (1)	0
Alcohol consumption >3 times per wk, No. (%) ^c	23 (14)	9 (10)
Current use, No. (%)		
Cigarettes	13 (8)	5 (5)
Marijuana	9 (5)	6 (7)
e-Cigarettes/vaping	8 (5)	2 (2)
Cigars	1 (1)	1 (1)
Comorbidities, No. (%) ^d		
Asthma	21 (12)	11 (12)
Hypertension	20 (12)	12 (13)
Diabetes	5 (3)	5 (5)
Chronic obstructive pulmonary disease	4 (2)	0
Chronic kidney disease	1 (1)	1 (1)
Cancer	1 (1)	0
Stroke	1 (1)	1 (1)
Recent macrolide use (<30 d), No. (%)	22 (13)	11 (12)
Recent hydroxychloroquine use (<7 d), No. (%)	1 (1)	0
Current medications, No. (%) ^e		
ACEI or ARB	15 (9)	14 (15)
Metformin	4 (2)	3 (3)
Omeprazole	1 (1)	1 (1)
Tacrolimus	1 (1)	0
Current vitamin/supplement use, No. (%) ^f		
Vitamin D	64 (37)	37 (40)
Vitamin C	61 (36)	33 (36)
Multivitamin	52 (30)	27 (29)
Zinc	49 (29)	20 (22)
Omega-3 fatty acid	14 (8)	6 (7)

(continued)

Table 1. Baseline Participant Characteristics, Medications, and Symptoms (continued)

Characteristics	Azithromycin (n = 171)	Placebo (n = 92)
Self-reported symptoms, No. (%)		
Multiple symptoms	152 (89)	82 (89)
Cough	111 (65)	61 (66)
Fatigue	107 (63)	55 (60)
Fever	87 (51)	40 (44)
Myalgia	82 (48)	40 (44)
Anosmia	80 (47)	39 (42)
Sore throat	71 (42)	37 (40)
Diarrhea	45 (26)	20 (22)
Shortness of breath	45 (26)	17 (19)
Dizziness	39 (23)	15 (16)
Abdominal pain	29 (17)	12 (13)
Conjunctivitis	8 (5)	2 (2)
None	12 (7)	6 (7)
No. of symptoms, median (IQR)	5 (3-6)	4 (3-6)
Duration of symptoms prior to test, median (IQR), d	3 (2-4.5)	3 (2-4)
Days between positive test result and enrollment, median (IQR)	3 (1-5)	2 (1-4)

Abbreviations: ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker; IQR, interquartile range.

^a West: Colorado, Montana, Washington, Utah, Nevada, California; Southwest: Texas, Oklahoma, New Mexico, Arizona; Midwest: Ohio, Indiana, Michigan, Illinois, Missouri, Wisconsin, Minnesota, Iowa, Kansas, Nebraska, South Dakota; Southeast: Virginia, Tennessee, North Carolina, South Carolina, Georgia, Alabama, Arkansas, Louisiana, Florida; Northeast: Connecticut, New York, Pennsylvania, New Jersey; states were divided into regions based on geographic and cultural similarities.

^b Race and ethnicity were self-reported and are shown for all participants who reported race and ethnicity information.

^c Alcohol consumption more than 3 times per week regardless of number of drinks.

^d Comorbidities were self-reported by participants.

^e Current medications were self-reported by participants. Participants were given a list of medications that were thought to be associated with COVID-19 progression at the time of the study design (March 2020) and were asked to check any that they were currently taking.

^f Current supplement use was self-reported by participants. Participants were given a list of vitamins and supplements thought to be associated with COVID-19 progression at the time of the study design (March 2020) and were asked to check any that they were currently taking.

Table 2. Participants With Absence of Symptoms at Day 14 by Randomized Treatment Group, Overall and in Prespecified Subgroups

	Absence of symptoms at day 14, No./total (%)		Prevalence difference, % (95% CI)	Prevalence ratio (95% CI)	P value ^a
	Azithromycin	Placebo			
All participants	66/131 (50)	35/70 (50)	0 (-14 to 15)	1.01 (0.76-1.39)	>.99
By age, y					
≤60	61/121 (50)	31/62 (50)	0 (-15 to 16)		.99
>60	5/10 (50)	4/8 (50)	0 (-46 to 46)		
By baseline COVID-19 symptoms ^b					
Asymptomatic	9/10 (90)	3/4 (75)	15 (-46 to 76)		.52
Symptomatic	57/120 (48)	32/66 (48)	-1 (-17 to 15)		

^a Permutation test P value, 10 000 replicates (primary analysis) or P value for interaction on the additive scale (subgroup analyses), estimated with a linear-binomial model.

^b A single participant in the azithromycin group did not have baseline symptom information.

Table 3. Adverse Events by Randomized Study Group by Day 3 After Enrollment^a

Adverse events	No. (%)	
	Azithromycin (n = 145)	Placebo (n = 72)
Diarrhea	60 (41)	12 (17)
Nausea	32 (22)	7 (10)
Abdominal pain	25 (17)	1 (1)
Vomiting	5 (3)	2 (3)
Rash	4 (3)	2 (3)
Other ^b	10 (7)	3 (4)
≥1 Adverse events	82 (57)	19 (26)
≥2 Adverse events	38 (26)	5 (7)

^a Adverse events were recorded at day 3 of the trial to capture recent events following treatment administration and to ensure that participants had received their study medication package and taken the medication before completing the survey.

^b Other adverse events were recorded in an open text field and included abdominal pain, stomach cramps and diarrhea, fever, light-headedness, hives, fatigue, cough, anosmia, and painful respiration.

Table 4. Secondary Outcomes by Randomized Study Group Through Day 21

Outcomes	No. (%) with outcome		Difference, % (95% CI)	P value ^a
	Azithromycin (n=125)	Placebo (n=72)		
Incident outcomes by day 21				
Participant hospitalized	5 (4)	0	4 (-1 to 9)	.16
Participant emergency department or urgent care visit	18 (14)	2 (3)	12 (3 to 20)	.01
COVID-19 illness among other household members ^b	33/522 (6)	20/278 (7)	-1 (-5 to 3)	.65
Participant self-reported symptoms at day 21				
Absence of symptoms	71 (57)	43 (60)	-3 (-18 to 12)	.77
Fever	1 (1)	1 (1)	-1 (-4 to 3)	>.99
Cough	14 (11)	13 (18)	-7 (-18 to 5)	.20
Diarrhea	4 (3)	1 (1)	2 (-3 to 7)	.65
Abdominal pain	0	1 (1)	-1 (-5 to 2)	.36
Anosmia	12 (10)	9 (12)	-3 (-13 to 7)	.64
Conjunctivitis	2 (2)	0	2 (-2 to 5)	.53
Sore throat	4 (3)	4 (6)	-2 (-10 to 5)	.47
Shortness of breath	16 (13)	4 (6)	7 (-2 to 16)	.14
Myalgia	5 (4)	3 (4)	0 (-6 to 6)	>.99
Fatigue	32 (26)	17 (24)	2 (-12 to 16)	.86
Dizziness	6 (5)	3 (4)	1 (-6 to 7)	>.99
Other ^c	10 (8)	9 (12)	-4 (-15 to 6)	.33

^a Permutation test P value, 10 000 replicates.

^b Includes participants from 134 households in the azithromycin group and 69 households in the placebo group. The 95% CIs were estimated through bootstrap resampling households with replacement.

^c Other symptoms at day 21 were recorded in an open text field and included anosmia, nausea, headaches, difficulty focusing, forgetfulness/brain fog, headache, cold, rapid heartbeat, heaviness in chest/chest pressure, back pain, insomnia, night sweats, weakness, blurry vision, congestion, and rhinitis.

Discusión

En este ensayo clínico aleatorizado de azitromicina oral en dosis única para COVID-19 ambulatorio, no hubo diferencia significativa en la ausencia de síntomas autoinformados 14 días después de la inscripción, entre los participantes asignados al azar a azitromicina en comparación con placebo. Estos resultados se basan en los de anteriores ensayos clínicos aleatorios de azitromicina para COVID-19 en entornos ambulatorios y hospitalarios, ninguno de los cuales ha encontrado algún beneficio de la azitromicina para el tratamiento del COVID-19.^{3-6,11} En pacientes hospitalizados, los ensayos de azitromicina con o sin hidroxiclороquina no lograron encontrar un efecto de la azitromicina sobre los resultados clínicos o la mortalidad, sin obvias señales de seguridad.^{4,5,11} En los pacientes ambulatorios, y en aquellos con sospecha de COVID-19, la azitromicina no previno la progresión a la hospitalización, y no produjo una mejoría en el tiempo hasta la eliminación viral del SARS-CoV-2 en los hisopados nasales.^{3,6} El presente ensayo se suma a la evidencia contra el beneficio clínico de la azitromicina para el COVID-19.

La mayoría de los participantes inscriptos en este ensayo eran de base sintomáticos, y la distribución de los síntomas reflejó otros entornos.^{12,13} En general, los participantes de este estudio eran jóvenes y tuvieron cursos leves de la enfermedad. La inscripción no se restringió según los síntomas, la gravedad de la enfermedad o el riesgo de progresión a enfermedad grave, para evaluar si la azitromicina fue eficaz muy temprano en el COVID-19, antes de que hubiera progresado. Estos resultados no pueden ser extrapolados a pacientes con enfermedad más grave o a aquellos con mayor riesgo de progresión.

Los análisis secundarios exploratorios evaluaron los resultados clínicos como la hospitalización y el uso del departamento de emergencias, y deben interpretarse como generadores de hipótesis. Los eventos adversos gastrointestinales leves después de la administración de

azitromicina están bien establecidos.¹⁴⁻¹⁶ Los participantes que recibieron azitromicina informaron más eventos adversos gastrointestinales 3 días después de la administración del tratamiento, en comparación con placebo. Todas las hospitalizaciones ocurrieron en el grupo de azitromicina, y hubo más uso en el departamento de emergencias en el grupo de azitromicina, comparado con placebo. La mayoría de las hospitalizaciones se debieron a problemas respiratorios, aunque 1 participante informó haber sido hospitalizado por dolor abdominal severo. Se necesitan más investigaciones adicionales para confirmar estos hallazgos.

El uso excesivo de antibióticos durante la pandemia de COVID-19 puede conducir a una mayor selección de resistencia a los antimicrobianos.^{17,18} Los participantes que informaron el uso reciente de macrólidos no se excluyeron; el 12,5% de los participantes informaron que habían usado un macrólido dentro de los 30 días posteriores a la inscripción. Se sabe que el tratamiento con antibióticos genera resistencia a los antimicrobianos.^{2,19-21} El uso generalizado de azitromicina para COVID-19, en ausencia de una indicación bacteriana clara, puede contribuir a la selección de la resistencia.

Limitaciones

Este estudio tiene varias limitaciones. Primero, aunque el ensayo fue originalmente diseñado para evaluar la prevención de la hospitalización, pero debido a una tasa de eventos más baja de lo planeado, el resultado primario se cambió a ausencia de síntomas el día 14 antes del primer análisis intermedio. Este estudio no tuvo el poder estadístico suficiente para los puntos finales de hospitalización.

En segundo lugar, una proporción sustancial de participantes informaron que no tomaron la medicación asignada en el estudio o le faltaban datos de adherencia. La no adherencia a la medicación asignada en el estudio puede haber sesgado los resultados.

En tercer lugar, las pérdidas durante el seguimiento fueron mayores de lo planeado. El estudio se realizó de forma remota sin ningún contacto físico con los pacientes, con el fin de reducir el riesgo de transmisión, lo que puede haber facilitado la pérdida durante el seguimiento. Se recopiló el correo electrónico, el teléfono y los datos de los familiares más cercanos de todos los participantes. Se enviaron múltiples recordatorios para completar las encuestas, y así mitigar las pérdidas en el seguimiento. Características de la línea de base para aquellos pacientes retenidos y no retenidos después de 14 días fueron similares, y los análisis de sensibilidad contables para los resultados faltantes no cambiaron ninguna conclusión del estudio. Si los participantes estaban hospitalizados o incapacitados, no eran seguidos, por lo que la hospitalización y otros resultados deficientes podrían subestimarse.

En cuarto lugar, el tiempo entre la recepción de un resultado positivo de la prueba y la inscripción en el estudio fue una mediana de 1 día más entre los participantes asignados al azar a azitromicina en comparación con placebo. Los resultados positivos de las pruebas y la inscripción podrían significar que esos participantes estaban más avanzados en el curso de su enfermedad y es menos probable que tuvieran síntomas persistentes.

Quinto, los participantes tenían que poder completar cuestionarios en línea y recibir los materiales del estudio en un lugar físico para participar en el ensayo, que puede haber seleccionado para una población más joven y de menor riesgo, lo que limita la generalización a aquellos con mayor riesgo de malos resultados. Sin embargo, dado que la azitromicina habitualmente se prescribe a los pacientes con COVID-19 en los subgrupos de menor riesgo,

una inclusión amplia podría mejorar la generalización, para reducir el riesgo en el manejo ambulatorio.

Conclusiones

Entre los pacientes ambulatorios con infección por SARS-CoV-2, el tratamiento con una dosis única de azitromicina, en comparación con placebo, no resultan en una mayor probabilidad de estar libre de síntomas el día 14. Estos hallazgos no apoyan el uso rutinario de azitromicina para la infección ambulatoria por SARS-CoV-2.

REFERENCIAS

1. Oliver ME, Hinks TSC. Azithromycin in viral infections. *Rev Med Virol.* 2021;31(2):e2163. doi:[10.1002/rmv.2163](https://doi.org/10.1002/rmv.2163)
2. O'Brien KS, Emerson P, Hooper PJ, et al. Antimicrobial resistance following mass azithromycin distribution for trachoma: a systematic review. *Lancet Infect Dis.* 2019;19(1):e14-e25. doi:[10.1016/S1473-3099\(18\)30444-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30444-4)
3. PRINCIPLE Trial Collaborative Group. Azithromycin for community treatment of suspected COVID-19 in people at increased risk of an adverse clinical course in the UK (PRINCIPLE): randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial. *Lancet.* 2021;397(10279):1063-1074. doi:[10.1016/S0140-6736\(21\)00461-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00461-X)
4. Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, et al; Coalition Covid-19 Brazil I Investigators. Hydroxychloroquine with or without azithromycin in mild-to-moderate Covid-19. *N Engl J Med.* 2020; 383(21):2041-2052. doi:[10.1056/NEJMoa2019014](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2019014)
5. RECOVERY Collaborative Group. Azithromycin in the treatment of patients admitted to the hospital with severe COVID-19: the COALITION II randomised clinical trial. *Lancet.* 2021;397(10274): 605-612. doi:[10.1016/S0140-6736\(21\)00149-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00149-5)
6. Johnston C, Brown ER, Stewart J, et al; COVID-19 Early Treatment Study Team. Hydroxychloroquine with or without azithromycin for treatment of early SARS-CoV-2 infection among high-risk outpatient adults: a randomized clinical trial. *EClinicalMedicine.* 2021;33:100773. doi:[10.1016/j.eclinm.2021.100773](https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.100773)
7. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(19):1787-1799. doi:[10.1056/NEJMoa2001282](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001282)
8. Gyselinck I, Liesenborghs L, Landeloos E, et al; DAWn-Azithro Consortium. Direct antivirals working against the novel coronavirus: azithromycin (DAWn-AZITHRO), a randomized, multicenter, open-label, adaptive, proof-of-concept clinical trial of new antivirals working against SARS-CoV-2—azithromycin trial. *Trials.* 2021;22(1): 126. doi:[10.1186/s13063-021-05033-x](https://doi.org/10.1186/s13063-021-05033-x)
9. Little RJ, D'Agostino R, Cohen ML, et al. The prevention and treatment of missing data in clinical trials. *N Engl J Med.* 2012;367(14):1355-1360. doi:[10.1056/NEJMSr1203730](https://doi.org/10.1056/NEJMSr1203730)

10. Lachin JM. A review of methods for futility stopping based on conditional power. *Stat Med*. 2005;24(18):2747-2764. doi:[10.1002/sim.2151](https://doi.org/10.1002/sim.2151)
11. RECOVERY Collaborative Group. Azithromycin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2021;397(10274):605-612. doi:[10.1016/S0140-6736\(21\)00149-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00149-5)
12. Spinato G, Fabbris C, Polesel J, et al. Alterations in smell or taste in mildly symptomatic outpatients with SARS-CoV-2 infection. *JAMA*. 2020;323(20):2089-2090. doi:[10.1001/jama.2020.6771](https://doi.org/10.1001/jama.2020.6771)
13. Nehme M, Braillard O, Alcoba G, et al; COVICARE Team. COVID-19 symptoms: longitudinal evolution and persistence in outpatient settings. *Ann Intern Med*. 2021;174(5):723-725. doi:[10.7326/M20-5926](https://doi.org/10.7326/M20-5926)
14. Sié A, Dah C, Bountogo M, et al; Gamin Study Group. Adverse events and clinic visits following a single dose of oral azithromycin among preschool children: a randomized placebo-controlled trial. *Am J Trop Med Hyg*. 2020;104(3):1137-1141. doi:[10.4269/ajtmh.20-1002](https://doi.org/10.4269/ajtmh.20-1002)
15. Ayele B, Gebre T, House JI, et al. Adverse events after mass azithromycin treatments for trachoma in Ethiopia. *Am J Trop Med Hyg*. 2011;85(2):291-294. doi:[10.4269/ajtmh.2011.11-0056](https://doi.org/10.4269/ajtmh.2011.11-0056)
16. Astale T, Sata E, Zerihun M, et al. Self-reported side effects following mass administration of azithromycin to eliminate trachoma in Amhara, Ethiopia: results from a region-wide population-based survey. *Am J Trop Med Hyg*. 2019; 100(3):696-699. doi:[10.4269/ajtmh.18-0781](https://doi.org/10.4269/ajtmh.18-0781)
17. Antimicrobial resistance in the age of COVID-19. *Nat Microbiol*. 2020;5(6):779. doi:[10.1038/s41564-020-0739-4](https://doi.org/10.1038/s41564-020-0739-4)
18. Afshinnekoo E, Bhattacharya C, Burguete-García A, et al; MetaSUB Consortium. COVID-19 drug practices risk antimicrobial resistance evolution. *Lancet Microbe*. 2021;2(4):e135-e136. doi:[10.1016/S2666-5247\(21\)00039-2](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(21)00039-2)
19. Lipsitch M, Samore MH. Antimicrobial use and antimicrobial resistance: a population perspective. *Emerg Infect Dis*. 2002;8(4):347-354. doi:[10.3201/eid0804.010312](https://doi.org/10.3201/eid0804.010312)
20. Doan T, Worden L, Hinterwirth A, et al. Macrolide and nonmacrolide resistance with mass azithromycin distribution. *N Engl J Med*. 2020;383 (20):1941-1950. doi:[10.1056/NEJMoa2002606](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002606)
21. Oldenburg CE, Hinterwirth A, Sié A, et al. Gut resistome after oral antibiotics in preschool children in Burkina Faso: a randomized, controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2020;70(3):525-527. doi:[10.1093/cid/ciz455](https://doi.org/10.1093/cid/ciz455)

Traducción: Ramiro Heredia (ramiroherediamd@gmail.com)