

Lima, junio de 2020

Serie Síntesis de Evidencias COVID-19 N° 20-2020

Favipiravir para el tratamiento de pacientes con COVID-19

(Actualización al 23 de junio de 2020)



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA

Dr. César Cabezas Sánchez
Jefe
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

Dra. Lely Del Rosario Solari Zerpa
Directora General
CENTRO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA

Dra. Patricia Caballero Ñopo
Responsable
UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA

Autores

Adolfo Aramburu¹

Revisores

Nora Reyes¹

Repositorio general de documentos técnicos UNAGESP:

<https://web.ins.gob.pe/salud-publica/publicaciones-unagesp/noticias-tecnicas>

¹ Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública, Dirección General, Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud.



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International. Esta licencia permite que la obra pueda ser libremente utilizada sólo para fines académicos y citando la fuente de procedencia. Su reproducción por o para organizaciones comerciales sólo puede realizarse con autorización escrita del Instituto Nacional de Salud, Perú

Cita recomendada:

Instituto Nacional de Salud (Perú). Favipiravir para el tratamiento de pacientes con COVID-19. Elaborado por Adolfo Aramburu. Lima: Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública. Instituto Nacional de Salud, junio de 2020. Serie Síntesis de Evidencias COVID-19 N° 20-2020.

TABLA DE CONTENIDO

PRINCIPALES HALLAZGOS/RESUMEN.....	4
I. INTRODUCCIÓN	5
II. OBJETIVO.....	6
III. METODOLOGÍA	6
IV. RESULTADOS	8
V. CONCLUSIONES	11
VI. CONTRIBUCIÓN DE AUTORES	12
VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS	12
VIII. FINANCIAMIENTO	12
IX. REFERENCIAS	12
Anexo 1. Estrategia de búsqueda.....	15
Anexo 2. Flujograma de selección de estudios.....	18
Anexo 3. Motivo de exclusión de artículos durante la fase de lectura a texto completo	19
Anexo 4. Características de los estudios	20
Anexo 5. Perfil de evidencias grade	22

PRINCIPALES HALLAZGOS/RESUMEN

FAVIPIRAVIR PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

Fecha de búsqueda: 23 de junio de 2020

Fecha de elaboración del documento: 30 de junio de 2020

Informe generado en respuesta a un requerimiento de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública del Ministerio de Salud.

Estudios incluidos: 02 ensayos clínicos aleatorizados (ECA)

Resumen de hallazgos según GRADE.

DESENLACES REPORTADOS:

Favipiravir vs. lopinavir/ritonavir

- A. Tiempo hasta el aclaramiento viral (Calidad de evidencia: Baja)
- B. Proporción de pacientes con mejoría en TC tórax (Calidad de evidencia: Baja)

Favipiravir vs. arbidol

- A. Tasa de recuperación clínica a los 7 días (Calidad de evidencia: Muy baja)
- B. Tiempo para alcanzar el alivio de la fiebre (Calidad de evidencia: Baja)
- C. Tiempo para alcanzar el alivio de la tos (Calidad de evidencia: Baja)
- D. Eventos adversos totales (Calidad de evidencia: Muy baja)
- E. Elevación de transaminasas ALT y/o AST (Calidad de evidencia: Muy baja)
- F. Elevación de ácido úrico sérico (Calidad de evidencia: Muy baja)
- G. Reacciones adversas psiquiátricas (Calidad de evidencia: Muy baja)
- H. Reacciones adversas del sistema digestivo (Calidad de evidencia: Muy baja)

CONCLUSIONES

- En comparación con lopinavir/ritonavir, favipiravir incrementó la probabilidad de mostrar mejoría en hallazgos de tomografía computarizada y alcanzar un aclaramiento viral a los 14 días, y produjo menor número de eventos adversos totales y náuseas, sin diferencias en eventos adversos como diarrea, vómitos, rash, daño hepático o renal.
- En comparación con arbidol, favipiravir incrementó la probabilidad de alcanzar mejoría clínica a los 7 días (retorno de la fiebre, frecuencia respiratoria, saturación de oxígeno y tos a niveles normales por al menos 72 horas) solo en pacientes con enfermedad moderada (análisis no planificado), y redujo el tiempo para alcanzar mejoría de la tos y/o fiebre. Asimismo, favipiravir incrementó el riesgo de elevación del ácido úrico sérico, sin diferencias en el riesgo de eventos adversos, elevación de transaminasas ALT y/o AST, o reacciones adversas psiquiátricas o digestivas.

I. INTRODUCCIÓN

Los coronavirus son una familia de virus de ARN monocatenario, envueltos, de sentido positivo, causantes de enfermedades respiratorias, digestivas, y del sistema nervioso en humanos y animales (1,2), responsables de dos epidemias mundiales de enfermedades infecciosas respiratorias graves en los últimos 20 años: el síndrome respiratorio agudo severo (SARS) de 2002 a 2003 y el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS) en 2012 (2).

A finales del año 2019, en la provincia de Wuhan, China se identificó una cepa de coronavirus no encontrada antes en humanos, denominada como 2019-nCoV y posteriormente nombrada oficialmente como SARS-CoV-2, causante de la enfermedad por el coronavirus 2019 (COVID-19) (1–3). Esta enfermedad fue declarada como pandemia por la Organización Mundial de la Salud en marzo de 2020 (4), habiéndose extendido a 212 países y territorios, reportando más de 10 millones de casos y 509 779 muertes (5). En nuestro país, se han reportado hasta el 30 de junio de 2020, 285 213 casos ($\approx 55\%$ casos en la región de Lima) y un total de 9 677 fallecidos (6).

El espectro de la enfermedad es amplio e incluye desde cuadros leves y autolimitados hasta neumonía atípica severa y progresiva, falla multiorgánica y muerte (7,8). En la actualidad, se han propuesto diversas alternativas terapéuticas, aunque los resultados de estudios en la población no son concluyentes y no se dispone de ninguna intervención terapéutica aprobada frente a COVID-19. En ese contexto, existe un interés creciente en la reutilización de agentes antivirales existentes para su uso contra COVID-19 (9).

El trifosfato de favipiravir es un antiviral con indicación aprobada para el manejo de casos de influenza que no responden a terapias antivirales estándar en Japón, ha sido empleada anteriormente con éxito en estudios en pacientes infectados con el virus de Ébola (9), y ha demostrado actividad *in vitro* contra el SARS-CoV-2, aunque requiere una alta concentración en comparación con remdesivir o cloroquina (10).

Todos estos hallazgos convierten a favipiravir en una alternativa prometedora contra el COVID-19. Sin embargo, se requiere evidencia sobre su eficacia y seguridad para justificar su uso como opción terapéutica.

II. OBJETIVO

Revisar la literatura científica sobre la eficacia y seguridad del uso de favipiravir en pacientes con COVID-19.

III. METODOLOGÍA

El presente informe actualiza la revisión rápida previamente publicada por la Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP) titulada “Intervenciones farmacológicas para el tratamiento de la enfermedad por el coronavirus 2019 (COVID-19)” (11), en lo concerniente al uso de favipiravir para el tratamiento de pacientes con COVID-19.

El desarrollo del presente informe se ha seguido todas las pautas metodológicas de acuerdo con el Documento técnico N° 01-2020. Metodología para la elaboración de síntesis de evidencias COVID-19.

3.1. Formulación de pregunta PICO

¿Cuál es la eficacia y seguridad del uso de favipiravir en el tratamiento de pacientes con COVID-19?

Tabla 1. Pregunta PICO

P	Paciente con diagnóstico confirmado de COVID-19
I	Favipiravir
C	Placebo, cualquier otro fármaco activo o ningún comparador
Os	Eficacia: Mortalidad, admisión en UCI, uso de ventilación mecánica, negativización del ARN viral, estancia hospitalaria, respuesta clínica, o cualquier otro desenlace reportado por los estudios. Seguridad: Eventos adversos relacionados u otros reportados por los estudios.

3.2. Criterios de elegibilidad

Criterios de inclusión

- Tipos de estudio: Revisiones sistemáticas o ensayos clínicos. De no identificarse ensayos clínicos, se elegirán estudios observacionales controlados.
- Estudios desarrollados en humanos con infección por SARS-CoV-2.

Criterios de exclusión

- Estudios en población con Síndrome Respiratorio de Oriente Medio (MERS, causado por MERS-CoV), Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS, causado por SRAS-CoV) o infección por cualquier otro coronavirus distinto al SARS-CoV-2.
- Revisiones narrativas, estudios preclínicos (estudios in vitro o en modelos animales), artículos de opinión, consenso de expertos, reporte de casos o guías clínicas.
- Estudios donde se describa el uso de las intervenciones consideradas, pero sin reportar desenlaces de interés.

3.3. Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda electrónica en Medline (vía PubMed), Cochrane Library, la Base de datos de publicaciones sobre coronavirus de OMS y OPS, y medRxiv (un servidor de distribución de manuscritos aún no publicados, sin certificación de revisión por pares) de estudios publicados en inglés o español. La búsqueda incluye el periodo desde el 01 de diciembre de 2019 (mes donde se reportó los primeros casos de COVID-19 en China) hasta el 23 de junio de 2020. Asimismo, se realizó una búsqueda complementaria en las referencias de los artículos recuperados. La estrategia de búsqueda se muestra en el **Anexo 1**.

3.4. Selección de evidencia y extracción de datos

La selección de estudios en las diferentes fuentes de información fue desarrollada por un solo revisor, y consideró una fase inicial de lectura de títulos y resúmenes, seguida de una fase de lectura a texto completo de las referencias potencialmente relevantes identificadas.

3.5. Evaluación de la calidad de la evidencia

La evaluación de la calidad de las revisiones sistemáticas fue efectuada con la herramienta AMSTAR2 (12). En el caso de no haber sido efectuado por la revisión sistemática, el riesgo de sesgo de los estudios primarios fue evaluado con las siguientes herramientas:

- Riesgo de sesgo de Cochrane para ensayos clínicos aleatorizados (13)
- ROBINS-I para estudios no aleatorizados (14)

Posteriormente, la calidad de la evidencia para cada desenlace fue evaluado según la metodología GRADE, tomando en cuenta los siguientes criterios: diseño del estudio, riesgo de sesgo, inconsistencia en los resultados, ausencia de evidencia directa, imprecisión, sesgo de publicación, tamaño de efecto, gradiente dosis-respuesta, y efecto de los potenciales factores de confusión residual (los tres últimos aplicables en estudios observacionales) (15,16). De acuerdo al sistema GRADE, existen cuatro niveles para calificar la calidad de la evidencia:

Tabla 2. Niveles de evidencia según GRADE

Calidad o certeza	Características
Alta ⊕ ⊕ ⊕ ⊕	Es muy poco probable que nuevos estudios cambien la confianza/certeza que se tiene en el resultado estimado.
Moderada ⊕ ⊕ ⊕ ○	Es probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza que se tiene en el resultado estimado y que estos puedan modificar el resultado.
Baja ⊕ ⊕ ○ ○	Es muy probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza que se tiene en el resultado estimado y que estos puedan modificar el resultado.
Muy baja ⊕ ○ ○ ○	Cualquier resultado estimado es muy incierto.

La elaboración de los Perfiles de evidencia para cada pregunta PICO fue realizada con el software GRADEpro (17).

IV. RESULTADOS

Una revisión rápida previa (11), con fecha de búsqueda hasta el 20 de marzo de 2020, identificó un ensayo clínico que evaluó la eficacia y seguridad de favipiravir en comparación con lopinavir/ritonavir (18). En el presente reporte, se actualizó la búsqueda de evidencias hasta el 23 de junio de 2020, identificando un nuevo ensayo clínico que evaluó la eficacia y seguridad de favipiravir, en comparación con umifenovir (arbidol) (19) (**Anexo 2 y 3**). Se presentan los resultados para ambos ensayos clínicos.

4.1. Características de los estudios incluidos

El estudio de Cai *et al.* (18) correspondió a un ensayo clínico no aleatorizado de etiqueta abierta desarrollado en un hospital de Shenzhen (China). El estudio incluyó 80 participantes con diagnóstico confirmado de COVID-19, excluyendo pacientes con condición clínica severa (cualquiera de lo siguiente: frecuencia respiratoria en reposo >30/min, saturación de oxígeno <93%, índice de oxigenación <300 mmHg, insuficiencia respiratoria, shock y/o falla multiorgánica que requirieron monitoreo y tratamiento en una unidad de cuidados intensivos). El grupo tratado con favipiravir (FPV) estuvo conformado por 56 pacientes enrolados consecutivamente, mientras que el grupo tratado con lopinavir/ritonavir (LPV-r) correspondió a una cohorte histórica de 45 pacientes. Ambos grupos fueron seguidos durante 14 días.

El estudio de Chen *et al.* (19) correspondió a un ensayo clínico aleatorizado de etiqueta abierta desarrollado en tres hospitales de Wuhan (China). El estudio incluyó a un total de 236 pacientes con diagnóstico confirmado de COVID-19, excluyendo pacientes graves/críticos (con expectativa de vida menor a 48 horas). Los participantes fueron aleatorizados a recibir FPV (n=116) o arbidol (n=120) y seguidos durante 17 días.

Las características detalladas de ambos estudios se presentan en el **Anexo 4**.

4.2. Principales hallazgos

Ningún estudio informó resultados sobre mortalidad, estancia hospitalaria, admisión en UCI, o uso de ventilación mecánica.

4.2.1. Mejoría clínica

En comparación con lopinavir/ritonavir, los pacientes con COVID-19 tratados con favipiravir tuvieron una probabilidad significativamente más alta de presentar mejoría en hallazgos de tomografía computarizada a los 14 días (odds ratio [OR]: 3,19; IC 95%: 1,04 a 9,78; p=0,004), luego de ajustar factores de confusión como presencia de fiebre, edad, comorbilidad y severidad al ingreso. No se encontró diferencias significativas a los 4 o 9 días (18).

En pacientes con COVID-19, no se observó diferencias significativas entre arbidol y favipiravir en la proporción de pacientes que mostraron recuperación clínica a los 7

días, definida como retorno de la fiebre, frecuencia respiratoria, saturación de oxígeno y tos a niveles normales por al menos 72 horas (diferencia de proporciones [DP]: 0,0954; IC 95%: -0,0305 a 0,2213; $p=0,1396$). En un sub-análisis no planificado, se observó una mayor proporción de pacientes con recuperación clínica en el grupo con enfermedad moderada tratado con favipiravir (DP: 0,1557; IC 95%: 0,0271 a 0,2843; $p=0,0199$), sin diferencias significativas en pacientes con enfermedad severa o crítica, ni en pacientes con hipertensión u obesidad. Asimismo, el tratamiento con favipiravir redujo significativamente el tiempo para el alivio de la fiebre y tos, en comparación con arbidol ($p<0,0001$) (19).

4.2.2. Tiempo hasta el aclaramiento viral

Los pacientes tratados con favipiravir obtuvieron una probabilidad significativamente más alta de alcanzar un aclaramiento viral dentro de los 14 días (definido como la presencia de dos resultados negativos consecutivos con detección de qPCR durante un intervalo de 24 h), en comparación con aquellos tratados con lopinavir/ritonavir (hazard ratio [HR]: 3,43; IC 95%: 1,16 a 10,15), luego de ajustar por el recuento de leucocitos, neutrófilos y linfocitos, nivel de hemoglobina, recuento de plaquetas, edad, comorbilidad y tiempo desde el inicio de síntomas hasta el tratamiento (18).

4.2.3. Eventos adversos

En comparación con lopinavir/ritonavir, los pacientes tratados con favipiravir tuvieron un menor número de eventos adversos totales (11,43% vs. 55,46%; $p<0,001$) y náuseas (0% vs. 13,33%; $p=0,03$). No se observó diferencias en otros eventos adversos, como diarrea, vómitos, rash, daño hepático o renal (18).

En comparación con arbidol, el tratamiento con favipiravir incrementó la proporción de pacientes con elevación de ácido úrico sérico (DP: 0,113; IC 95%: 0,039 a 0,186; $p=0,0014$), sin diferencias en la proporción de pacientes con algún evento adverso, con elevación de transaminasas ALT y/o AST, o con reacciones adversas psiquiátricas o digestivas (19).

Evaluación de la calidad

Los desenlaces para las comparaciones entre favipiravir y lopinavir/ritonavir fueron considerados como nivel de evidencia baja, debido a riesgo de sesgo serio (potencial sesgo de selección, debido a la ausencia de aleatorización) e imprecisión en el estimador del efecto (intervalo de confianza al 95% muy amplio). Los desenlaces para las comparaciones entre favipiravir y arbidol fueron considerados como nivel de evidencia baja o muy baja debido a riesgo de sesgo por ausencia de cegamiento, descripción insuficiente de la asignación al azar y ocultamiento de la asignación, ausencia de reporte para desenlaces previstos y utilización de modelos de estimación no ajustados; así como imprecisión debido a intervalos de confianza amplios y tamaño muestral reducido para los análisis de subgrupos. Los Perfiles de Evidencia GRADE se presentan en el **Anexo 5**.

V. CONCLUSIONES

- El presente informe reporta resultados de dos ensayos clínicos en pacientes con COVID-19 tratados con favipiravir, en comparación con lopinavir/ritonavir y arbidol.
- En comparación con lopinavir/ritonavir, favipiravir incrementó la probabilidad de mostrar mejoría en hallazgos de tomografía computarizada y alcanzar un aclaramiento viral a los 14 días, y produjo menor número de eventos adversos totales y náuseas, sin diferencias en eventos adversos como diarrea, vómitos, rash, daño hepático o renal.
- En comparación con arbidol, favipiravir incrementó la probabilidad de alcanzar mejoría clínica a los 7 días (retorno de la fiebre, frecuencia respiratoria, saturación de oxígeno y tos a niveles normales por al menos 72 horas) solo en pacientes con enfermedad moderada (análisis no planificado), y redujo el tiempo para alcanzar mejoría de la tos y/o fiebre. Asimismo, favipiravir incrementó el riesgo de elevación del ácido úrico sérico, sin diferencias en el riesgo de eventos adversos, elevación de transaminasas ALT y/o AST, o reacciones adversas psiquiátricas o digestivas.
- La calidad de la evidencia fue considerada baja para las comparaciones entre favipiravir y lopinavir/ritonavir, y baja o muy baja para las comparaciones entre favipiravir y arbidol.

VI. CONTRIBUCIÓN DE AUTORES

AA actualizó la estrategia de búsqueda, realizó la lectura crítica de artículos y realizó la versión preliminar del documento. NR revisó y aprobó la versión final del documento.

VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación a los contenidos de este documento.

VIII. FINANCIAMIENTO

La presente revisión rápida fue financiada por el Instituto Nacional de Salud del Perú.

IX. REFERENCIAS

1. Jia, X, Zhang, P, Tian, Y, Wang, J, Zeng, H, He, K. Clinical significance of IgM and IgG test for diagnosis of highly suspected COVID-19 infection. medRxiv. 2020;
2. Zhang, J, Liu, J, Li, N, Liu, Y, Ye, R, Qin, X, et al. Serological detection of 2019-nCoV respond to the epidemic: A useful complement to nucleic acid testing. medRxiv. 2020;
3. World Health Organization. Laboratory testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in suspected human cases. Ginebra, Suiza: WHO; 2020.
4. Mahase E. Covid-19: WHO declares pandemic because of “alarming levels” of spread, severity, and inaction. BMJ. 2020;368:m1036.
5. Johns Hopkins University & Medicine. Coronavirus Resource Center [Internet]. [citado el 30 de junio de 2020]. Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
6. Perú. Ministerio de Salud. Sala Situacional Covid-19 Perú [Internet]. [citado el 30 de junio de 2020]. Disponible en: https://covid19.minsa.gob.pe/sala_situacional.asp
7. Sun P, Qie S, Liu Z, Ren J, Li K, Xi J. Clinical characteristics of hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection: A single arm meta-analysis. J Med Virol. el 28 de febrero de 2020;
8. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguin-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. Travel Med Infect Dis. el 13 de marzo de 2020;101623.
9. Coomes EA, Haghbayan H. Favipiravir, an antiviral for COVID-19? J Antimicrob Chemother. 2020;
10. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell Res. 2020;30(3):269–71.

11. Huaroto F, Caballero P, Reyes N, Huamán K, Bonilla C, Carmona G, et al. Intervenciones farmacológicas para el tratamiento de la enfermedad por el coronavirus 2019 (COVID-19). Lima, Perú: Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública. Instituto Nacional de Salud; 2020. (Serie Revision Rápida N° 02-2020).
12. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. 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.
13. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* [Internet]. el 18 de octubre de 2011 [citado el 12 de abril de 2020];343. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/343/bmj.d5928>
14. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ* [Internet]. el 12 de octubre de 2016 [citado el 12 de abril de 2020];355. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/355/bmj.i4919>
15. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):401–6.
16. Guyatt GH, Oxman AD, Sultan S, Glasziou P, Akl EA, Alonso-Coello P, et al. GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(12):1311–6.
17. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Internet]. McMaster University, 2015 (developed by Evidence Prime, Inc.); 2015. Disponible en: grade.pro.org
18. Cai Q, Yang M, Liu D, Chen J, Shu D, Xia J, et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. *Eng Beijing China*. 2020;
19. Chen C, Zhang Y, Huang J, Yin P, Cheng Z, Wu J, et al. Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *medRxiv*. 2020;2020.03.17.20037432.
20. Li L, Zhang W, Hu Y, Tong X, Zheng S, Yang J, et al. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;
21. Liu STH, Lin H-M, Baine I, Wajnberg A, Gumprecht JP, Rahman F, et al. Convalescent plasma treatment of severe COVID-19: A matched control study. *medRxiv*. el 22 de mayo de 2020;2020.05.20.20102236.
22. Chandrasekar VT, Venkatesalu B, Patel HK, Spadaccini M, Manteuffel J, Ramesh MS. A Systematic Review and Meta-analysis of Therapeutic options against SARS-CoV-2. *medRxiv*. el 23 de mayo de 2020;2020.05.20.20108365.
23. Eloy P, Solas C, Touret F, Mentré F, Malvy D, de Lamballerie X, et al. Dose Rationale for Favipiravir Use in Patients Infected With SARS-CoV-2. *Clin Pharmacol Ther*. 2020;
24. Khambholja K, Asudani D. Potential repurposing of Favipiravir in COVID-19 outbreak based on current evidence. *Travel Med Infect Dis*. 2020;101710.
25. Kim MS, An MH, Kim WJ, Hwang T-H. Comparative efficacy and safety of pharmacological interventions for the treatment of COVID-19: A systematic review and

- network meta-analysis of confounder-adjusted 20212 hospitalized patients. medRxiv. el 19 de junio de 2020;2020.06.15.20132407.
26. Kotecha P, Light A, Checcucci E, Amparore D, Fiori C, Porpiglia F, et al. Repurposing of drugs for Covid-19: a systematic review and meta-analysis. medRxiv. 2020;2020.06.07.20124677.
 27. Misra DP, Agarwal V, Gasparyan AY, Zimba O. Rheumatologists' perspective on coronavirus disease 19 (COVID-19) and potential therapeutic targets. Clin Rheumatol. 2020;39(7):2055–62.
 28. Pilkington V, Pepperrell T, Hill A. A review of the safety of favipiravir - a potential treatment in the COVID-19 pandemic? J Virus Erad. 2020;6(2):45–51.
 29. Shi Q, Zhou Q, Wang X, Liao J, Yu Y, Wang Z, et al. Potential Effectiveness and Safety of Antiviral Agents in Children with Coronavirus Disease 2019: A Rapid Review and Meta-Analysis. medRxiv. el 17 de abril de 2020;2020.04.13.20064436.

ANEXO 1. Estrategia de búsqueda

Medline (Pubmed)

N°	Consulta	Ítems
#1	((((((((((((((((((((((((((((((((((((((("severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept]) OR "covid 19"[Supplementary Concept]) OR "severe acute respiratory syndrome"[MeSH Terms]) OR "middle east respiratory syndrome coronavirus"[MeSH Terms]) OR "sars virus"[MeSH Terms]) OR "coronavirus"[MeSH Terms]) OR "2019 novel coronavirus") OR coronavir*) OR coronavirus*) OR "corona virus") OR "virus corona") OR "corono virus") OR "virus corono") OR hcov*) OR "covid-19") OR covid19*) OR "covid 19") OR "2019-nCoV") OR cv19*) OR "cv-19") OR "cv 19") OR "n-cov") OR ncov*) OR "sars-cov-2") OR (((wuhan* AND (virus OR viruses OR viral)))) OR (((covid* AND (virus OR viruses OR viral)))) OR "sars-cov") OR "sars cov") OR "sars-coronavirus") OR "severe acute respiratory syndrome") OR "mers-cov") OR "mers cov") OR "middle east respiratory syndrome") OR "middle-east respiratory syndrome"))))	53483
#2	"favipiravir" OR "favipiravir"[Supplementary Concept] OR avifavir	313
#3	((((((((((((((((((((((((((((((((((((((("severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept]) OR "covid 19"[Supplementary Concept]) OR "severe acute respiratory syndrome"[MeSH Terms]) OR "middle east respiratory syndrome coronavirus"[MeSH Terms]) OR "sars virus"[MeSH Terms]) OR "coronavirus"[MeSH Terms]) OR "2019 novel coronavirus") OR coronavir*) OR coronavirus*) OR "corona virus") OR "virus corona") OR "corono virus") OR "virus corono") OR hcov*) OR "covid-19") OR covid19*) OR "covid 19") OR "2019-nCoV") OR cv19*) OR "cv-19") OR "cv 19") OR "n-cov") OR ncov*) OR "sars-cov-2") OR (((wuhan* AND (virus OR viruses OR viral)))) OR (((covid* AND (virus OR viruses OR viral)))) OR "sars-cov") OR "sars cov") OR "sars-coronavirus") OR "severe acute respiratory syndrome") OR "mers-cov") OR "mers cov") OR "middle east respiratory syndrome") OR "middle-east respiratory syndrome")))) AND ("favipiravir" OR "favipiravir"[Supplementary Concept] OR avifavir)	62
#4	#3 AND ("2020/03/21"[PDAT] : "2020/06/23"[PDAT])	53

Cochrane Library

N°	Consulta	Ítems
#1	MeSH descriptor: [Coronavirus Infections] explode all trees	179
#2	MeSH descriptor: [Coronavirus] explode all trees	18
#3	MeSH descriptor: [SARS Virus] explode all trees	9
#4	MeSH descriptor: [Severe Acute Respiratory Syndrome] explode all trees	137
#5	MeSH descriptor: [Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus] explode all trees	1
#6	"2019 novel coronavirus"	17
#7	coronavir*	418
#8	coronavirus*	3
#9	"corona virus"	47
#10	"virus corona"	1
#11	"corono virus"	7
#12	"virus corono"	0
#13	hcov*	10
#14	"COVID-19"	561
#15	covid19*	54
#16	"covid 19"	561
#17	"2019-nCoV"	11
#18	cv19*	0
#19	"cv-19"	10
#20	"cv 19"	10
#21	"n-cov"	16
#22	ncov*	52
#23	"sars-cov-2"	35
#24	(wuhan* AND (virus OR viruses OR viral))	105
#25	(covid* AND (virus OR viruses OR viral))	294
#26	"SARS-CoV"	39
#27	"SARS Cov"	39
#28	"sars-coronavirus"	21
#29	"severe acute respiratory syndrome"	243
#30	hcov	9
#31	"mers-cov"	1
#32	"mers cov"	1
#33	"middle east respiratory syndrome"	35
#34	"middle-east respiratory syndrome"	35
#35	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR	894

	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34	
#36	favipiravir or avifavir	37
#37	#35 AND #36	13
#38	#37 with Cochrane Library publication date Between Mar 2020 and Jun 2020, in Cochrane Reviews, Trials	12

Medrxiv

N°	Consulta	Ítems
1	(COVID-19 OR coronavirus) AND (favipiravir or avifavir)" and posted between "21 Mar, 2020 and 23 Jun, 2020	64

Base de datos de publicaciones sobre coronavirus de OMS

(<https://search.bvsalud.org/global-literature-on-novel-coronavirus-2019-ncov/?lang=en>)

Fecha de búsqueda: 18 de junio 2020

Límites de búsqueda: Abril-Junio 2020

Términos	Ítems
(tw:((COVID-19 OR coronavirus) AND (favipiravir OR avifavir))) AND (da:(202003 OR 202004 OR 202005 OR 202006))	28

Base de datos de publicaciones sobre coronavirus de OPS

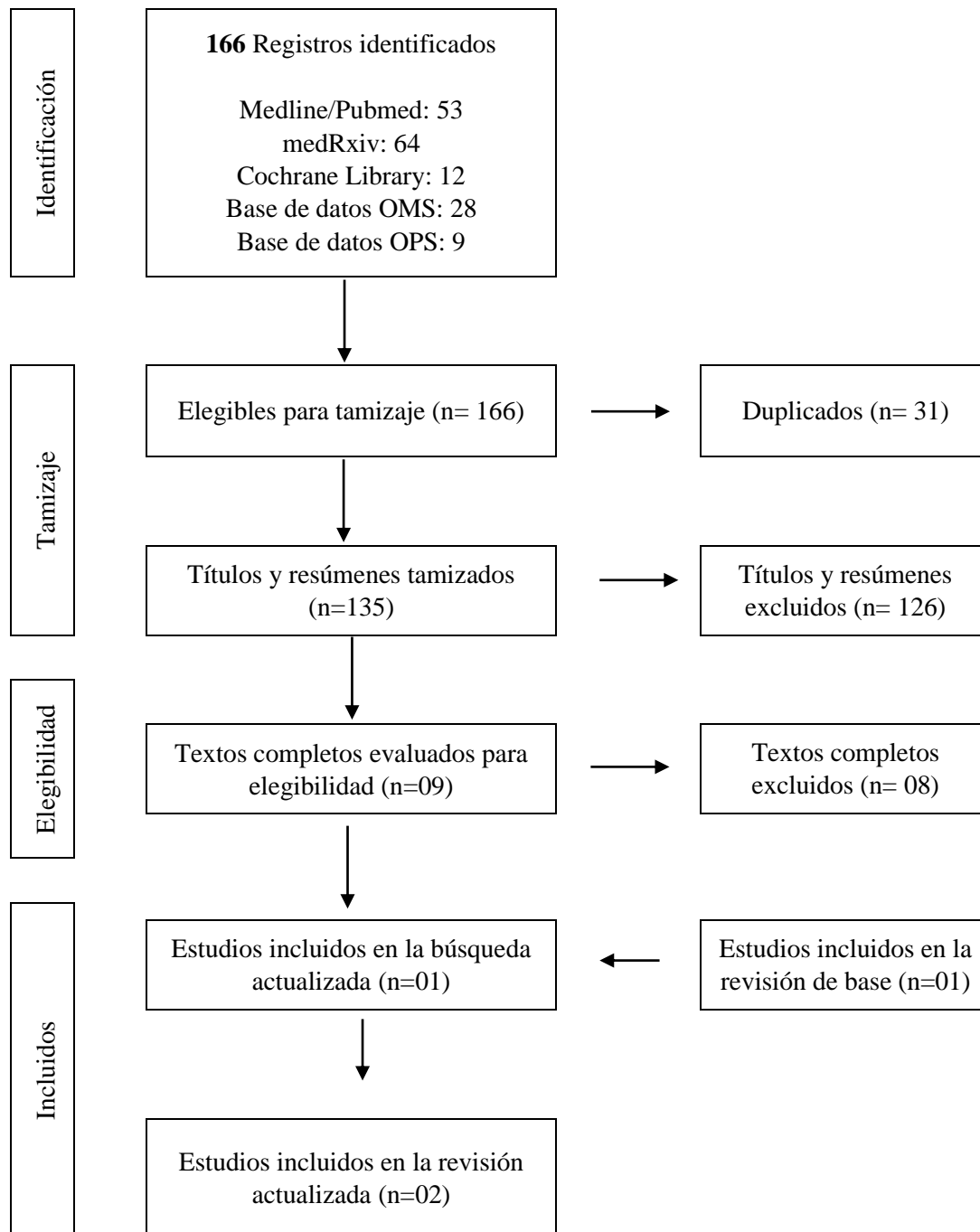
<https://covid19-evidence.paho.org/discover>

Fecha de búsqueda: 13 de junio 2020

Límites de búsqueda: Del 22-04-2020 al 18-06-2020

Términos	Ítems
favipiravir OR avifavir	9

ANEXO 2. Flujo de selección de estudios



ANEXO 3. Motivo de exclusión de artículos durante la fase de lectura a texto completo

	Artículo excluido	Motivo de exclusión
	Cai <i>et al.</i> (18)	Estudio incluido en la revisión de base a actualizar.
1	Chandrasekar <i>et al.</i> (22)	Revisión sistemática. No incluye ningún estudio con favipiravir.
2	Eloy <i>et al.</i> (23)	Carta al editor sobre el uso de favipiravir en el contexto del virus del Ébola
3	Khambholja <i>et al.</i> (24)	Carta al editor presentando resultados de una revisión narrativa del uso de favipiravir en diversas infecciones virales
4	Kim <i>et al.</i> (25)	Meta-análisis en red. No se informan las referencias a los estudios que incluyen favipiravir.
5	Kotecha <i>et al.</i> (26)	Revisión sistemática. Todos los estudios en pacientes con COVID-fueron incluidos en la presente revisión como estudios primarios.
6	Misra <i>et al.</i> (27)	Ensayo exploratorio piloto con solo 10 pacientes en el brazo de favipiravir. No cuenta con un tamaño muestral suficiente para detectar diferencias significativas.
7	Pilkington <i>et al.</i> (28)	Revisión sistemática sobre desenlaces de seguridad del uso de favipiravir. Todos los estudios en pacientes con COVID-fueron incluidos en la presente revisión como estudios primarios.
8	Shi <i>et al.</i> (29)	Revisión sistemática sobre efectos de medicamentos en población pediátrica con infección por coronavirus.

ANEXO 4. Características de los estudios

N°	Autor, año y lugar	Diseño	Población	Grupos y características	Desenlaces evaluados
1	Cai et al 2020 (18) China	Ensayo clínico no aleatorizado, de etiqueta abierta (n=80)	<p>Pacientes hospitalizados con infección confirmada por SARS-CoV-2 y duración de enfermedad <7 días (desde el inicio de síntomas hasta el enrolamiento).</p> <p>Edad, mediana (RIC): 47 años (35.75 – 61) Varones: 48% IMC, mediana (RIC): 22.9 (16.2–31.6) Comorbilidades: no informadas</p> <p>Se excluyó casos severos (frecuencia respiratoria >30/min, SO₂<93%, PaO₂/FiO₂<300 mmHg, insuficiencia respiratoria, shock y/o falla multiorgánica, que requirieron monitoreo y tratamiento en la UCI).</p>	<p>Favipiravir (n=35) 1600 mg 2 veces/día en el día 1 y 600 mg 2 veces/día durante los días 2–14, vía oral</p> <p>Terapia adicional: Interferón α (5 millones de U) dos veces al día, vía inhalatoria durante 14 días.</p> <hr/> <p>Lopinavir/ritonavir (n=45) 400 mg/100 mg dos veces al día durante 14 días, vía oral.</p> <p>Terapia adicional: Interferón α (5 millones de U) dos veces al día, vía inhalatoria durante 14 días.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Tiempo hasta el aclaramiento viral • Proporción de pacientes con mejoría en tomografía computarizada de tórax al día 14 • Eventos adversos <p>Seguimiento: 14 días</p>

(Continúa en la siguiente página...)

N°	Autor, año y lugar	Diseño	Población	Grupos y características	Desenlaces evaluados
2	Chen et al 2020 (19) China	Ensayo clínico aleatorizado, de etiqueta abierta (n=240)	<p>Pacientes mayores de 18 años hospitalizados con diagnóstico de COVID-19 y duración de enfermedad <12 días (desde el inicio de síntomas hasta el enrolamiento).</p> <p>Edad <65 años: FPV: 75%; ARB: 65.8%</p> <p>Varones: FPV: 50.9%; ARB: 42.5%</p> <p>Clasificación clínica: Moderado: FPV: 84.5%; ARB: 92.5% Severo: FPV: 13.8%; ARB: 6.7% Crítico: FPV: 1.7%; ARB: 0.8%</p> <p>IMC: no informado</p> <p>Comorbilidades Hipertensión: FPV: 31%; ARB: 25% Diabetes: FPV: 12.1%; ARB: 10.8%</p> <p>Se excluyó casos severos con expectativa de vida <48 horas y pacientes con transaminasas ALT/AST elevadas (>6 veces el valor normal) o enfermedad hepática crónica (cirrosis en grado C, según la escala Child-Pugh).</p>	<p>Favipiravir (FPV) (n=120) 1600 mg, 2 veces/día en el día 1 y 600 mg 2 veces/día durante los días 2–10, vía oral</p> <p>Terapia adicional: cuidado estándar.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Tasa de recuperación clínica dentro de los 7 días • Tiempo para la recuperación de la fiebre. • Tiempo para la recuperación de la tos. • Eventos adversos <p>Seguimiento: 17 días</p>
			<p>Arbidol (ARB) (n=120) 200 mg, 3 veces/día durante 10 días</p> <p>Terapia adicional: cuidado estándar.</p>		

ANEXO 5. Perfil de evidencias GRADE

Pregunta: Favipiravir comparado con lopinavir/ritonavir en pacientes con COVID-19

Bibliografía: Cai Q, Yang M, Liu D, Chen J, Shu D, Xia J, et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. Engineering (Beijing). 2020

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Favipiravir	Lopinavir/ritonavir	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Tiempo hasta el aclaramiento viral (seguimiento: 14 días; evaluado con: 02 pruebas PCR en tiempo real con resultados negativos en 24h)												
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	35	45	HR 3.43 (1.16 a 10.15)	-- por 1000 (de -- a --)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
							-	54.2%		389 más por 1000 (de 54 más a 458 más)		
Proporción de pacientes con mejoría en TC tórax (seguimiento: 14 días)												
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	32/35 (91.4%)	28/45 (62.2%)	OR 3.19 (1.04 a 9.78)	218 más por 1000 (de 9 más a 319 más)	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE

CI: Intervalo de confianza; HR: Razón de riesgos instantáneos; OR: Razón de momios

Explicaciones

a. Riesgo potencial de sesgo de selección debido a la ausencia de aleatorización; b. Tamaño muestral pequeño, IC 95% amplio

ANEXO 5. Perfil de evidencias GRADE

Pregunta: Favipiravir comparado con arbidol para pacientes con diagnóstico confirmado de COVID-19

Bibliografía: Chen C, Zhang Y, Huang J, Yin P, Cheng Z, Wu J, et al. Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial. medRxiv. 2020;2020.03.17.20037432

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	favipiravir	arbidol	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Tasa de recuperación clínica a los 7 días (evaluado con : retorno de la fiebre, frecuencia respiratoria, saturación de oxígeno y tos a niveles normales por al menos 72 horas)												
1	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	71/116 (61.2%)	62/120 (51.7%)	Diferencia de proporciones 0.0954 (-0.0305 a 0.2213)	--	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Tasa de recuperación clínica a los 7 días (Sub-análisis en pacientes con enfermedad moderada)												
1	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	70/98 (71.4%)	62/120 (51.7%)	Diferencia de proporciones 0.1557 (0.0271 a 0.2843)	--	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
Tasa de recuperación clínica a los 7 días (Sub-análisis en pacientes con enfermedad severa o crítica)												
1	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^{b,c}	ninguno	1/18 (5.6%)	0/9 (0.0%)	Diferencia de proporciones 0.0556 (-0.0503 a 0.1614)	--	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	favipiravir	arbidol	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Tasa de recuperación clínica a los 7 días (Sub-análisis en pacientes con diabetes y/o hipertensión)												
1	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	23/42 (54.8%)	18/35 (51.4%)	Diferencia de proporciones 0.0333 (-0.1904 a 0.2571)	--	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Porcentaje de pacientes que experimentan algún evento adverso (seguimiento: 17 días)												
1	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	37/116 (31.9%)	28/120 (23.3%)	Diferencia de proporciones 0.0856 (-0.0486 a 0.2199)	--	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Porcentaje de pacientes con elevación de transaminasas ALT y/o AST (seguimiento: 17 días)												
1	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	10/116 (8.6%)	12/120 (10.0%)	Diferencia de proporciones -0.0137 (-0.0910 a 0.0640)	--	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Porcentaje de pacientes con elevación de ácido úrico sérico (seguimiento: 17 días)												
1	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^c	ninguno	16/116 (13.8%)	3/120 (2.5%)	Diferencia de proporciones 0.113 (0.039 a 0.186)	--	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	favipiravir	arbidol	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Porcentaje de pacientes con reacciones adversas psiquiátricas (seguimiento: 17 días)												
1	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^{b,c}	ninguno	5/116 (4.3%)	1/120 (0.8%)	Diferencia de proporciones 0.034 (-0.006 a 0.075)	--	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Porcentaje de pacientes con reacciones adversas del sistema digestivo (seguimiento: 17 días)												
1	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^{b,c}	ninguno	16/116 (13.8%)	14/120 (11.7%)	Diferencia de proporciones 0.021 (-0.069 a 0.112)	--	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Tiempo para alcanzar el alivio de la fiebre												
1	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	De 116 pacientes con COVID-19 en el grupo de favipiravir, 71 tuvieron fiebre (61.2%), mientras que en el grupo de arbidol de 120 pacientes, 74 tuvieron fiebre (61.7%). El tiempo de reducción de la fiebre fue significativamente más corto en el grupo de favipiravir (p<0.0001).			⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO	

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	favipiravir	arbidol	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Tiempo para alcanzar el alivio de la tos												
1	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	De 116 pacientes con COVID-19 en el grupo de favipiravir, 78 tuvieron tos (67.2%), mientras que en el grupo de arbidol de 120 pacientes, 73 tuvieron tos (62.9%). El tiempo de reducción de la tos fue significativamente más corto en el grupo de favipiravir (p<0.0001).		⊕⊕○○ BAJA		CRÍTICO	

CI: Intervalo de confianza

Explicaciones

- a. Ensayo de etiqueta abierta, la implementación de la asignación al azar no se describe claramente, no está claro si la asignación se ocultó prospectivamente o no, dos desenlaces previstos (negativización de PCR y admisión a UCI) no fueron informados, los análisis para todos los puntos finales informados utilizaron pruebas o modelos no ajustados.
- b. IC cruza la línea de no efecto
- c. Muestras pequeñas