



## CONCLUSIONES

Evidencia de muy baja calidad proveniente de estudios observacionales (publicación preliminar de revisiones sistemáticas) podría sugerir que el uso de favipiravir o umifenovir comparado con otros antivirales o atención estándar reduciría los tiempos hasta la negativización viral determinada por PCR en los pacientes con COVID-19 leves o moderados, sin encontrar diferencias en la mejoría de los síntomas a los 14 días. No evaluaron tasas de mortalidad.

Evidencia de muy baja calidad proveniente de un estudio observacional controlado que compara favipiravir versus umifenovir no encontró diferencias entre ambos tratamientos en días a la recuperación, ni en la mejoría de ningún síntoma a los 7 días. No evaluaron tasas de mortalidad.

Ninguna de las guías o protocolos gubernamentales o de sociedades científicas recomiendan el uso de favipiravir o umifenovir para COVID-19. Tampoco se encontraron políticas de cobertura que los mencionen.

Algunos ensayos clínicos aleatorizados que evalúan la eficacia y seguridad de estas drogas en pacientes con cuadros respiratorios por COVID-19 se encuentran en curso y podrían cambiar esta evidencia.

Debido a la urgencia en la realización de este documento relacionado con la pandemia por COVID-19, este documento difiere de los usualmente disponibles en su proceso, formato y tiempos de consulta pública.

Este documento fue redactado por el Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) a pedido de las instituciones públicas, de la seguridad social y privadas de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS. [www.iecs.org.ar/consorcio](http://www.iecs.org.ar/consorcio). Para citar este informe: Mengarelli C, Augustovski F, Fichon-Rivière A, García Martí S, Acaraz A, Bardach A, Gapponi A. **Favipiravir y/o umifenovir en infección por COVID-19**. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 785, Buenos Aires, Argentina. 14 de Julio de 2020. ISSN 1668-2793. Disponible en [www.iecs.org.ar](http://www.iecs.org.ar).

## 1. Contexto clínico

La Enfermedad por el Coronavirus 2019 (COM D-19, por su sigla en inglés Coronavirus Disease 2019) es una enfermedad respiratoria de humanos producida por un nuevo coronavirus identificado con la sigla SARS-CoV-2<sup>1</sup>

El 11 de marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la COM D-19 como una pandemia. Desde ese momento hasta este 01 de abril su circulación se ha reportado en 205 países reportándose más de 800.000 casos y la muerte 40.000 personas<sup>1</sup>.

El período de incubación de la infección por 2019-nCoV es de 2 a 14 días. La mayor parte de los contagios se producen persona a persona, siendo altamente transmisible. La clínica varía desde casos asintomáticos a cuadros febriles con tos y dificultad respiratoria, neumonía y distress respiratorio. También puede acompañarse de alteraciones gastrointestinales.<sup>2</sup>

En los casos con mal pronóstico, el paciente presenta un importante deterioro respiratorio en 4-8 días. Las imágenes radiológicas muestran generalmente neumonía focal o generalizada semejante al síndrome de distress respiratorio agudo. La mayoría de los casos graves requieren ingreso hospitalario, siendo mayoritariamente casos primarios en pacientes de edad avanzada y con comorbilidades (diabetes, enfermedad crónica renal, hipertensión, enfermedad cardíaca y enfermedad pulmonar crónica). La tasa media de letalidad de los pacientes ingresados a UTI es cercana al 49%, siendo los valores más elevados en pacientes masculinos de más de 50 años con comorbilidades múltiples<sup>2</sup>. Anexo II

Actualmente el tratamiento de la COM D-19 es sintomático y de sostén no existiendo hasta el momento tratamiento farmacológico específico curativo.<sup>3</sup>

Los tratamientos que se han propuestos son: inhibidores de la ARN polimerasa dependiente de ARN (remdesivir, favipiravir), inhibidores de la neuraminidasa (oseltamivir), inhibidores de la proteasa (lopinavir/ritonavir, desulfura, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina 2, inhibidores de quimasa (imatinib, baricitinib, ribavirin), inmunomoduladores (plasma de convaleciente, anticuerpos anti receptor IL-6 como tocilizumab y otros como interferón, glucocorticoides, unifenvir, doroquina, etc.)<sup>4</sup>.

De los tratamientos antivirales, el remdesivir reduciría el tiempo de mejoría en pacientes con COVID-19 y está recomendada por el Instituto Nacional de Estados Unidos y la agencia nacional española de medicamentos para pacientes con cuadros respiratorios graves<sup>5</sup>.

Dada la falta de vacunas o tratamientos específicos para el nuevo coronavirus SARS-CoV-2, se postula el uso de favipiravir o unifenvir para el tratamiento de pacientes COM D-19 positivos como drogas antivirales que se usan en otros cuadros virales respiratorios.

## 2. Tecnología

El unifenvir es una droga propuesta y aprobada en China y Rusia como droga sintética administrada por vía oral para infecciones virales. Tiene efectos inmunomoduladores para prevenir y curar la gripe y la influenza A y B así como la hepatitis B y C<sup>6</sup>.

El favipiravir es un inhibidor de la ARN polimerasa dependiente de ARN contra la gripe y varios otros virus de ARN<sup>7</sup>. En influenza, el efecto beneficioso se ha atribuido a una disminución de la carga viral pulmonar y los niveles de TNF-alfa en las vías respiratorias<sup>8</sup>.

No se encuentran aprobadas para COM D-19 por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, su sigla del inglés *Food and Drug Administration*), la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, su sigla del inglés *European Medicine Agency*) ni la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT).

### 3. Objetivo

El objetivo del presente informe es evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del uso de favipiravir o umifenovir en infección por COM D-19.

### 4. Métodos

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas, en buscadores genéricos de internet, y financiadores de salud. Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), evaluaciones económicas, guías de práctica clínica (GPC) y recomendaciones de diferentes organizaciones de salud.

En Pub Med se utilizó la estrategia de búsqueda que se detalla en el Anexo I.

En CRD (del inglés *Centre for Reviews and Dissemination- University of York*), en *Triptadabase*, en *MedRxiv* y en los sitios web de financiadores de salud y de sociedades científicas, así como en los buscadores genéricos de internet se buscó con el nombre de la tecnología y sus sinónimos y/o la patología.

La metodología utilizada en la matriz de valoración y sección de conclusiones se describe también en el Anexo I.

**Tabla 1. Criterios de inclusión. Pregunta PICO**

<b>Población</b>	Pacientes con infección por COM D-19
<b>Intervención</b>	Favipiravir o Umifenovir sumado a las medidas habituales de sostén
<b>Comparador</b>	Medidas habituales de sostén
<b>Resultados (en orden decreciente de importancia)</b>	Eficacia: sobrevida, días de uso de soporte ventilatorio mecánico, días de uso de oxigenoterapia no invasiva, días de internación, carga viral. Seguridad: número de muertes asociadas al tratamiento, incidencia de eventos adversos graves.
<b>Diseño</b>	Revisiones sistemáticas y meta-análisis, ensayos clínicos controlados aleatorizados, informes de evaluación de tecnologías, evaluaciones económicas, guías de práctica clínica, recomendaciones de sociedades científicas o gubernamentales.

## 5. Resultados

Se incluyeron dos RS para umifenovir, un estudio observacional controlado para favipiravir, un estudio observacional controlado para favipiravir versus umifenovir, así como 13 GPC y recomendaciones de sociedades científicas.

### 5.1 Eficacia y seguridad

#### Umifenovir

Dong Huang y cd publicaron una RS y meta-análisis (3 julio 2020) sobre el uso de umifenovir versus atención estándar y/o antivirales, como lopinavir / ritonavir, interferón, favipiravir (grupo control) en pacientes con COVID-19 hospitalizados. Incluyeron 12 estudios observacionales (n=1052). El uso de umifenovir vs. el no uso del mismo en el grupo control se asoció con mayor negativización de la PCR al día 14 del comienzo de los síntomas (RR: 1,27; IC 95% 1,04 a 1,55). Sin embargo, no se encontraron diferencias en la tasa de negativización ni mejoría de síntomas en el día 7 así como tampoco en la cantidad de días de hospitalización<sup>9</sup>.

En otra RS con meta-análisis publicada (3 de junio 2020) por Wei Liu y cd, de siete tratamientos antivirales empíricos para pacientes con enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) los autores refirieron acerca del uso de umifenovir, que los estudios publicados eran de muy baja calidad<sup>10</sup>.

#### Favipiravir

Qingxian Cai y cd. publicaron un estudio observacional abierto controlado que comparaba el uso de favipiravir (n=35) vs. una cohorte retrospectiva tratados con lopinavir/ritonavir de pacientes COVID-19 positivos cursando una infección de intensidad leve y moderada<sup>9</sup>. Ambos grupos recibían interferón inhalatoria. El tiempo de seguimiento fue 14 días. La mediana del tiempo de eliminación viral para los pacientes tratados con favipiravir, se estimó en 4 días (IC 95% 2,5–9), que fue significativamente más corto que el tiempo para los pacientes en el grupo de control que fue de 11 días (IC95% 8-13). No se encontraron diferencias en la mejoría de las imágenes torácicas por tomografía ni en la mejoría de los síntomas<sup>11</sup>.

#### Umifenovir versus Favipiravir

Chang Chen y cd publicaron (15 abril 2020) un estudio aleatorizado, abierto y controlado a recibir umifenovir (n=120, 200mg 3 veces /día) vs favipiravir (n=116, 1600 mg/2 veces el primer día seguido de 600 mg/2 veces por día) No se encontraron diferencias en días a la recuperación, ni en la mejoría de ningún síntoma a los 7 días<sup>12</sup>.

### 5.2 Evaluaciones de tecnologías sanitarias

No se encontraron evaluaciones de tecnología sanitaria

### 5.3 Costos de la tecnología (solo si aplica)

Umifenovir y/o favipiravir no se encuentran aprobados en la Argentina para su comercialización.

### 5.4 Guías de práctica clínica y recomendaciones de sociedades científicas

A continuación, se detalla el contenido de las guías de práctica clínica y recomendaciones de sociedades científicas de diferentes países de Latinoamérica y el mundo.

Ninguno de los protocolos gubernamentales o de sociedades científicas recomiendan el uso de umifenovir ni el de favipiravir para el tratamiento de COVID-19.

Se están desarrollando cerca de 25 ensayos clínicos para el uso de esta droga para prevención de personal de salud y prevención y tratamiento de pacientes con síntomas respiratorios infectados con COVID-19.

DOCUMENTO PRELIMINAR EN CONSULTA PÚBLICA

Tabla N Resumen de las guías de práctica clínica y recomendaciones relevadas

Financiador o Institución	País	Año	Recomendación
ARGENTINA			
Ministerio de Salud de la Nación <sup>13</sup>	Argentina	2020	NM
AMÉRICA LATINA			
Associação Brasileira de Medicina de Emergência <sup>14</sup>	Brasil	2020	NM
Ministerio de Salud de Chile <sup>15</sup>	Chile	2020	NM
Ministerio de Salud de Perú <sup>16</sup>	Perú	2020	NM
Ministerio de Salud Pública de Uruguay <sup>17</sup>	Uruguay	2020	NM
OTROS PAÍSES			
Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <sup>18</sup>	España	2020	NM
National Institute for Health and Care Excellence (NICE) <sup>19</sup>	Reino Unido	2020	NM
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) <sup>20</sup>	Canadá	2020	NM
Surviving Sepsis Campaign <sup>21</sup>	Internacional	2020	NM
National Institutes of Health <sup>3</sup>	EE. UU	2020	NM
Infectious Diseases Society of America Guidelines <sup>22</sup>	EE. UU	2020	NM
Organización Mundial de la Salud <sup>23</sup>	Internacional	2020	NM
European Centre for Disease Prevention and Control <sup>24</sup>	Europa	2020	NM

Fuente: Elaboración propia en base a las guías de práctica clínica y recomendaciones relevadas. En aquellas celdas donde dice NM es porque la información relevada no hacía mención de la tecnología evaluada o no especifica la indicación para su utilización.

**Financiación:** esta evaluación fue realizada gracias a los aportes de entidades públicas, organizaciones no gubernamentales y empresas de medicina prepaga para el desarrollo de documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

**Conflicto de interés:** Los autores han indicado que no tienen conflicto de interés en relación a los contenidos de este documento.

**Informe de Respuesta Rápida:** *este modelo de informe constituye una respuesta rápida a una solicitud de información. La búsqueda de información se focaliza principalmente en fuentes secundarias (evaluaciones de tecnologías sanitarias, revisiones sistemáticas y meta-análisis, guías de práctica clínica, políticas de cobertura) y los principales estudios originales. No implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos. Esta evaluación fue realizada en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración. No reemplaza la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en tomar las decisiones apropiadas a la circunstancia del paciente individual, en consulta con el mismo paciente o sus familiares y responsables de su cuidado. Este documento fue realizado a pedido de las instituciones sanitarias de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS.*

**Proceso de Consulta Pública.** *Con el objeto de que todos los actores relevantes puedan tener la posibilidad de contribuir, hay diferentes instancias de consulta pública: 1) Primera instancia: equipo IECS publica el irid o de cada documento en la web para que cualquier persona envíe información; 2) Segunda instancia: los documentos se publican en forma preliminar abierta durante 15 días para que cualquier persona u organización pueda redactar comentarios o aportar información. Además, el equipo IECS identifica para cada tecnología a una serie de organizaciones con mayor relación con la tecnología o problema de salud evaluado, a las que invita a participar activamente. Entre estas se encuentran sociedades científicas, sociedades de pacientes y la industria productora de la tecnología. Los aportes son evaluados y tenidos en cuenta para la elaboración de cada documento. De todos modos, el documento de ETS final es de exclusiva responsabilidad de los autores y del equipo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, quien incorporará eventuales modificaciones luego del proceso de consulta pública en el caso de considerarlo adecuado. La versión final del documento no implica que los actores invitados hayan redactado aportes o estén de acuerdo con el mismo. Para este documento se ha invitado a participar a la Sociedad Argentina de Infectología, Sociedad Argentina de Terapias Intensiva y a la Asociación Argentina de Medicina Respiratoria.*

## Informe de Respuesta Rápida

### Favipiravir y/o umifenovir en infección por COVID-19

Fecha de realización: 14 de Julio de 2020

ISSN 1668-2793

Si Ud. desea contactarnos por sugerencias, correcciones y/o modificaciones, puede comunicarse al Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria a través de los siguientes medios: Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. Mail: [info@ecs.org.ar](mailto:info@ecs.org.ar) For mulario de contacto web: <http://www.iecs.org.ar/contacto/>

IECS – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser utilizado libremente sólo con fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales sólo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto

## Anexo I. METODOLOGÍA

La fecha de búsqueda de información fue hasta el 30 junio 2020. Para la búsqueda en Pubmed se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda:

```
("arbitrio"[All Fields]) OR "unifenoir"[All Fields] AND ("COM D 19"[All Fields] OR "COM D 2019"[All Fields])  
OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[All Fields]) OR "2019 ncov"[All Fields]) OR "sars cov  
2"[All Fields] AND "favipiravir"[All Fields] AND ("COM D 19"[All Fields] OR "COM D 2019"[All Fields]) OR  
"severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept]) OR "severe acute respiratory  
syndrome coronavirus 2"[All Fields]) OR "2019 ncov"[All Fields]) OR "sars cov 2"[All Fields])
```

DOCUMENTO PRELIMINAR EN CONSULTA PÚBLICA



## Anexo II. Clasificación clínica de la 7<sup>ma</sup> Edición del Programa de Prevención y Control de la Neumonía por Nuevo Coronavirus en China patrocinado por la Comisión Nacional de Salud de la República Popular de China<sup>25</sup>

Clasificaciones clínicas en adultos

### (1) Forma leve.

Los síntomas clínicos son menores, las imágenes no muestran signos de inflamación pulmonar.

### (2) Forma moderada.

Presenta fiebre y síntomas del tracto respiratorio, las imágenes muestran inflamación pulmonar visible.

### (3) Forma severa.

Pacientes que presenten cualquiera de los siguientes signos:

Falta de dióxido de carbono, FR > 30 respiraciones / minuto

Saturación de oxígeno < 93% en reposo y con aire ambiente

Presión parcial de oxígeno arterial (PaO<sub>2</sub>) / fracción de oxígeno inspirado (FiO<sub>2</sub>) < 300 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa).

Advertencia: El paciente debe ser tratado como un caso grave si la imagen pulmonar muestra una progresión sustancial de las lesiones (más del 50%) dentro de las 24-48 horas.

### (4) Forma crítica. Cumplir con cualquiera de los siguientes criterios:

Presencia de insuficiencia respiratoria que requiere ventilación mecánica;

Shock;

Falla combinada de otros órganos que requiere monitoreo en la UCI.

## BIBLIOGRAFÍA

1. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. <https://COVID19.who.int/>. Accessed July 13, 2020.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed Coronavirus Disease (COVID-19). <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>. Accessed July 13, 2020.
3. National Institutes of Health (NIH). Potential Antiviral Drugs Under Evaluation for the Treatment of COVID-19. <https://www.COVID19treatmentguidelines.nih.gov/antiviral-therapy/>. Accessed July 13, 2020.
4. Plasencia-García BQ, Rodríguez-Menéndez G, Rico-Rangel M, Rubio-García A, Tordelo-Iserte J, Crespo-Facorro B. Drug-Drug Interactions between COVID-19 treatments and antipsychotics drugs: integrated evidence from 4 databases and a systematic review. *medRxiv*. January 2020:2020.06.04.20122416. doi:10.1101/2020.06.04.20122416
5. Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Gonzalez L, García Martí S, Acaraz A, Pichon-Rivière A, Augustovski F, Bardach A, Gappori A. Remdesivir En Pacientes Con COVID-19. *Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 777, Buenos Aires, Argentina. 12 de Julio.*; 2020.
6. Santos J. Repurposing Therapeutics for Potential Treatment of SARS-CoV-2: A Review. *Viruses*. 2020(12):705.
7. Yamamura H, Matsuura H, Nakagawa J, Fukuoka H, Doimi H, Chujoh S. Effect of favipiravir and an anti-inflammatory strategy for COVID-19. doi:10.1186/s13054-020-03137-5
8. Siordia JA, Bernaba M, Yoshino K, et al. Systematic and Statistical Review of COVID-19 Treatment Trials. *medRxiv*. January 2020:2020.05.16.20102095. doi:10.1101/2020.05.16.20102095
9. Huang D, Yu H, Wang T, Yang H, Yao R, Liang Z. Efficacy and safety of umifenovir for coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. July 2020; jmv.26256. doi:10.1002/jmv.26256
10. Wei Liu PhD PZMp. Efficacy and safety of antiviral treatment for COVID-19 from evidence in studies of SARSCoV-2 and other acute viral infections: a systematic review and meta-analysis. *C 2020*. 2020. doi:10.1503/cmaj.200647;
11. Qngxi an Cai MY. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. preprint. doi:https://doi.org/10.1016/j.eng.2020.03.007
12. Chen C, Zhang Y, Huang J, et al. Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *medRxiv*. January 2020:2020.03.17.20037432. doi:10.1101/2020.03.17.20037432
13. Ministerio de Salud de la Nación Argentina. Recomendaciones condicionales para el abordaje terapéutico de COVID-19.
14. Guimarães HP, Damasceno MC, Braga MA, et al. *Coronavírus e Medicina de Emergência: Recomendações Para o Atendimento Inicial Do Médico Emergentista Pela Associação Brasileira de Medicina de Emergência (ABRAMEDE)*.
15. Ministerio de Salud de Chile. Información técnica. <https://www.minsal.d/nuevo-coronavirus-2019-ncov/>. Accessed July 13, 2020.
16. Ministerio de Salud de Perú. Prevención y Atención de personas afectadas por COVID-19. Resolución 139-2020-. <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/473575-193-2020-minsa>. Accessed July 13, 2020.
17. Ministerio de Salud Pública de Uruguay. Recomendaciones conjuntas para el manejo clínico de la infección por SARSCoV-2 y la enfermedad COVID-19. Accessed July 13, 2020.
18. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Tratamientos disponibles para el manejo de la infección respiratoria por SARS-CoV-2. Accessed July 13, 2020.
19. National Institute for Health and Care Excellence (NICE).
20. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH).
21. Alhazzani W, Hjalander Møller M, Arabi YM, et al. *Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)*. Vd 10.; 2020.
22. Infectious Diseases Society of America. Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. <https://www.idsociety.org/practice-guideline/COVID-19-guideline-treatment-and-management/>. Accessed July 13, 2020.
23. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when COVID-19 is suspected. Accessed July 13, 2020.
24. European Centre for Disease Control and Prevention (ECDC). COVID-19 pandemic. <https://www.ecdc.europa.eu/en/COVID-19-pandemic>. Accessed July 13, 2020.
25. 7ma Edición del Programa de Prevención y Control de la Neumonía por Nuevo Coronavirus en China patrocinado por la Comisión Nacional de Salud de la República Popular de China. <http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-03/04/5486705/files/ae61004f930d47598711a0d4cbf874a9.pdf>. Accessed July 13, 2020.