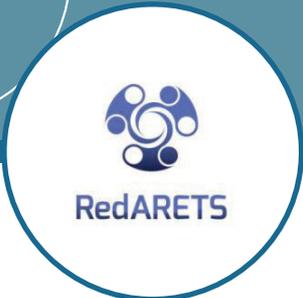


Uso de **Favipiravir** en **COVID-19**





Fecha de realización: Septiembre 2020

Autores (en orden alfabético):

- **Gabriela Carrasco.** Red Argentina Pública de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.
- **Darío Eduardo García.** Hospital Alta Complejidad en Red El Cruce
- **Fernando Tortosa.** Evaluación de biotecnologías. Ministerio de Salud de la provincia de Río Negro.

Declaración de conflicto de interés

Los autores han declarado no tener ningún conflicto de interés.

Contacto: darioabue@yahoo.com.ar

INDICE

- **RESUMEN EJECUTIVO**
- **INTRODUCCION Y JUSTIFICACION**
- **CONTEXTO CLÍNICO**
 - INFORMACIÓN EPIDEMIOLÓGICA
 - DESCRIPCIÓN DE LA TECNOLOGÍA
- **MÉTODOS**
 - ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA
 - METODOLOGÍA DE LA EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE LA EVIDENCIA
 - CALIDAD DE LA EVIDENCIA CLÍNICA
- **RESULTADOS**
 - PERFIL DE EVIDENCIA
 - EVALUACIÓN DE LA TECNOLOGÍA SANITARIA
 - GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA / POLÍTICAS DE COBERTURA
- **CONCLUSIONES**
- **BIBLIOGRAFÍA**
- **ANEXOS**

RESUMEN EJECUTIVO

El 9 de enero de 2020, las autoridades chinas identificaron como agente causante del brote un nuevo tipo de virus de la familia Coronaviridae, que fue denominado "nuevo coronavirus"; 2019-nCoV. Posteriormente el virus ha sido denominado como SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) y la enfermedad se denomina COVID-19 (Coronavirus Disease 2019).

El 30 de enero la Organización Mundial de la Salud declaró el brote de SARS-CoV-2 en China como Emergencia de Salud Pública de Importancia Internacional. La secuencia genética del virus fue compartida por las autoridades chinas el 12 de enero.

El FAVIPRAVIR es un derivado de la pirazina carboxamida (6-fluoro-3-hidroxi-2-pirazinacarboxamida), un nuevo tipo de inhibidor de la ARN polimerasa dependiente de ARN.

Actualmente, a pesar del múltiple esfuerzo realizado por la comunidad científica mundial, no hay evidencia que apoye el empleo de un tratamiento farmacológico específico, excepto en contexto de un ensayo clínico⁷.

El objetivo del presente informe es evaluar la evidencia actualizada de la eficacia y la seguridad de FAVIPRAVIR en el tratamiento de pacientes adultos con infección por COVID-19.

Se conformó un equipo multidisciplinario e independiente de conflictos de interés para realizar una Evaluación de Tecnología Sanitaria.

Se propone que Favipiravir podría integrarse en un ARN viral naciente, o puede funcionar uniéndose a dominios de polimerasa conservados, evitando así la incorporación del nucleótido para replicar y transcribir ARN viral. Estudios in vitro indicarían que existe cierta plausibilidad biológica que apoya el uso de Favipiravir.

La evidencia indirecta muestra que ha sido usado en el tratamiento de otras infecciones virales (Ébola, Influenza) con resultados contradictorios.

Para el tratamiento de COVID-19 la evidencia disponible actualmente es insuficiente para recomendar o no su uso.

Existen algunas consideraciones acerca de la dosis necesaria para alcanzar una biodisponibilidad adecuada y la misma no está apropiadamente definida para esta indicación específica.

Su costo de fabricación bajo y la probabilidad de ser producido con cierta facilidad lo hacen una opción atractiva desde este punto de vista.

Existen estudios en marcha que pueden modificar la evidencia actual.

Por el momento no se recomienda el uso de Favipiravir para COVID-19 fuera del contexto de ensayos clínicos.

INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN

El 31 de diciembre de 2019, la Oficina de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en China fue informada de casos de neumonía de etiología desconocida detectada en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei de China¹. Desde el 31 de diciembre de 2019 hasta el 3 de enero de 2020, las autoridades de China notificaron a la OMS un total de 44 pacientes con neumonía de etiología desconocida¹. Durante este período informado, el agente causal no fue identificado¹.

El 9 de enero de 2020, las autoridades chinas identificaron como agente causante del brote un nuevo tipo de virus de la familia Coronaviridae, que fue denominado "nuevo coronavirus"; 2019-nCoV². Posteriormente el virus ha sido denominado como SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Síndrome Coronavirus 2) y la enfermedad se denomina COVID-19 (Coronavirus Disease 2019)³. El 30 de enero la OMS declaró el brote de SARS-CoV-2 en China Emergencia de Salud Pública de Importancia Internacional³. La secuencia genética del virus fue compartida por las autoridades chinas el 12 de enero^{4,5,6}.

El propósito de esta evaluación es analizar la eficacia y la seguridad de FAVIPRAVIR en los pacientes adultos con COVID-19.

La evaluación de la calidad de la evidencia se realizó según metodología GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation)^{7,8} y luego se confeccionará un perfil de evidencia utilizando el software GRADEpro⁹.

CONTEXTO CLÍNICO

Este virus, al igual que los otros de la familia de los coronavirus, causa diversas manifestaciones clínicas. Según las investigaciones epidemiológicas actuales, el período de incubación de COVID-19 oscila entre 1 y 14 días, y generalmente entre 3 y 7 días¹⁰. Inicialmente se ha dividido en cuatro tipos:

Casos leves: los síntomas clínicos son leves y no se encuentran manifestaciones de neumonía en los estudios complementarios de imágenes¹⁰.

Casos moderados: tienen síntomas como fiebre y síntomas del tracto respiratorio y la manifestación de neumonía se puede ver en se encuentran manifestaciones de neumonía en las imágenes¹⁰.

Casos severos: presentan algunos de las siguientes:

- Insuficiencia respiratoria;
- Saturación de oxígeno por pulso (SpO₂) ≤ 93% en aire ambiente en reposo;
- Presión parcial de oxígeno arterial (PaO₂) / fracción de oxígeno inspirado (FiO₂) ≤ 300 mmHg. Los pacientes con progresión de las imágenes pulmonares mayor al > 50% en 24 a 48 hs¹⁰.

Casos críticos: cumplen con cualquiera de los siguientes criterios:

- Insuficiencia respiratoria y requerimiento de asistencia ventilación mecánica;
- Shock;
- Complicado con otra falla orgánica que requiere monitoreo y tratamiento en la UCI (Disfunción multiorgánica)¹⁰. La mayoría de los casos de COVID-19 notificados hasta el momento debutan con cuadros leves³.

Sin embargo, con el brote global de coronavirus, hay evidencia creciente que muchas infecciones de COVID-19 son asintomáticas, con una tasas descritas que varían del 1.6% al 51,7%^{11,12,13}.

INFORMACIÓN EPIDEMIOLÓGICA

Tras el brote de una enfermedad por un nuevo coronavirus (COVID-19) que se produjo en Wuhan, una ciudad de la provincia de Hubei, en China, se ha registrado una rápida propagación a escala comunitaria, regional e internacional, con un aumento exponencial del número de casos y muertes¹⁴. El 13 de enero de 2020, se confirmó oficialmente un caso de COVID-19 en Tailandia, el primero registrado fuera de China⁵.

El 30 de enero del 2020, la OMS declaró que el brote de COVID-19 era una emergencia de Salud Pública de Importancia Internacional (ESPII) de conformidad con el Reglamento Sanitario Internacional (2005)¹⁴. El primer caso en la Región de las Américas se confirmó en los Estados Unidos el 20 de enero del 2020, seguido de Brasil el 26 de febrero del 2020¹⁴. Finalmente, en Argentina el primer caso¹⁵ se confirmó el 3 de marzo del 2020. Desde entonces, la COVID-19 se ha propagado a los 54 países y territorios de la Región de las Américas¹⁶.

Al 20 de septiembre del 2020, se han notificado en el mundo 30.675.575 casos confirmados y 954.417 muertes confirmadas por COVID-19¹⁷. En América se notificaron 15.466.584 casos confirmados y 527.837 muertes; en Europa 5.195.853 casos/ 229.802 muertes, en África 1.145.397 casos/ 24.757 muertes, Sudeste Asiático 6.073.462 casos/ 101.700 muertes¹⁷.

Los países con más casos confirmados son los Estados Unidos de América (6.662.003 casos confirmados), Brasil (4.495.183 casos), India (4.023.179 casos), Rusia (1.020.310 casos), Perú (756.412 casos) y Colombia (750.471 casos)¹⁷. Mientras que los países con más fallecidos confirmados son los Estados Unidos de América (197.442 muertes confirmadas de COVID-19)¹⁸, Brasil (135.793 muertes), India (69.561 muertes), México (72.803 muertes), Reino Unido (41.759 muertes) e Italia (35.693 muertes)¹⁷.

Al 20 de septiembre del 2020, se han notificado en la República Argentina 613.658 casos confirmados y 12.705 muertes confirmadas de COVID-19¹⁷.

DESCRIPCIÓN DE LA TECNOLOGÍA

El FAVIPRAVIR es un derivado de la pirazina carboxamida (6-fluoro-3-hidroxi-2-pirazinacarboxamida), un nuevo tipo de inhibidor de la ARN polimerasa dependiente de ARN^{19,20}. Actúa como un profármaco, ejerciendo su amplia actividad antiviral principalmente a través de su metabolito activo, el T-705 ribofuranosiltrifosfato (T-705RTP), el fármaco activo se genera intracelularmente a través de la fosforilación de varias quinasas²¹.

El FAVIPRAVIR es activo contra una amplia gama de virus de la gripe, incluidos A (H1N1) pdm09, A (H5N1) y el virus aviar A (H7N9)²⁰.

TECNOLOGÍAS ALTERNATIVAS: Actualmente, a pesar del múltiple esfuerzo realizado por la comunidad científica mundial, no hay evidencia que apoye el empleo de un tratamiento farmacológico, excepto en contexto de un ensayo clínico⁷.

METODOLOGÍA:

El objetivo del presente informe es evaluar la evidencia actualizada de la eficacia y la seguridad de la FAVIPRAVIR en el tratamiento de pacientes adultos con infección por COVID-19.

Se conformó un equipo multidisciplinario e independiente de conflictos de interés para realizar una Evaluación de Tecnología Sanitaria que responda a la siguiente pregunta de investigación:

1. En pacientes adultos, mayores de 18 años, con diagnóstico confirmado de COVID-19 en la fase aguda ¿Es la FAVIPRAVIR es más eficaz que cualquier tratamiento activo, placebo o tratamiento estándar de atención en cuanto a ...
 - Mortalidad intrahospitalaria
 - Mortalidad a 30 días
 - Estancia UTI
 - Estancia Hospitalaria
 - Requerimiento de AVM
 - Duración de AVM
2. En pacientes adultos, mayores de 18 años, con diagnóstico confirmado de COVID-19 en la fase aguda ¿Es la FAVIPRAVIR es más seguro que cualquier tratamiento activo, placebo o tratamiento estándar de atención en cuanto a ...
 - Mortalidad intrahospitalaria (muertes asociadas al tratamiento)
 - Eventos adversos (EA) [Discontinuación del tratamiento, Insuficiencia Hepática, Abortos espontáneos, Malformaciones Fetales]

Criterios de inclusión y exclusión de los estudios

Para la valoración de Efectividad

Criterios de inclusión:

- Ensayos Controlados Aleatorizados
- FAVIPRAVIR como antiviral evaluado
- COVID-19 como entidad patológica en estudio

Criterios de Exclusión:

- Otros diseños de investigación
- Sin posibilidad de acceder al texto completo del estudio
- Otras patologías en estudio

Para la valoración de Seguridad:

Criterios de inclusión:

- Ensayos Clínicos Aleatorizados, estudios observacionales controlados
- FAVIPRAVIR como antiviral evaluado
- COVID-19 como entidad patológica en estudio

Criterios de Exclusión:

- Otros diseños de investigación
- Sin posibilidad de acceder al texto completo del estudio
- Otras patologías en estudio

Desenlaces clínicos considerados y su importancia relativa:

- Mortalidad intrahospitalaria (CRÍTICO)
- Mortalidad global (CRÍTICO)
- Requerimiento de AVM (CRÍTICO)
- Tiempo de AVM (CRÍTICO)
- Estancia en UTI (IMPORTANTE NO CRÍTICO)
- Estadía hospitalaria (NO IMPORTANTE)
- Eventos adversos que ocasionen la discontinuación del tratamiento (IMPORTANTE NO CRÍTICO)

BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las principales bases de datos, en buscadores genéricos de internet, y financiadores de salud. Se dio prioridad a las Revisiones Sistemáticas (RS), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), evaluaciones económicas (EE), guías de práctica clínica (GPC), políticas de cobertura (PC) de diferentes sistemas de salud, ensayos clínicos aleatorizados (ECA), y estudios observacionales, desde 2010 hasta Julio 2020 sin ninguna restricción de idioma.

La identificación de los distintos estudios se realizó mediante una búsqueda sistemática exhaustiva de la literatura científica en las siguientes bases de datos: en MEDLINE (**PubMed**), **TRIP database** (TRIP: Turning Research Into Practice), **The Cochrane Library**, **CRD-York** (Centre for Reviews and Dissemination - University of York), **Epistemonikos**, **BRISA** (Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas), **LILACS** (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud), **INAHTA** (the International Network of Agencies for Health Technology Assessment), **PROSPERO** (International prospective register of systematic reviews), **IECS** (Instituto de Efectividad Clínica Sanitaria), **NIHR** (National Institute for Health Research), **BMJ** (British Medical Journal), **CINAHL** (Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature), **EMBASE** (Excerpta Medica Data Base).

Se incluyó cualquier diseño de estudio que incluyera 10 o más pacientes con infección con SARS-CoV-2 Aguda que requirió internación hospitalaria.

Se excluyeron los estudios duplicados o desfasados por estudios posteriores de la misma, estudios a propósito de un caso, cartas al lector. No fueron considerados aquellos estudios en los que no se pudo acceder al texto completo.

Las distintas estrategias de búsqueda empleadas se presentan en la tabla 1 y la síntesis de los resultados de la búsqueda en la **Tabla 1**.

TABLA 1		
BUSCADOR / BASE DE DATOS	TÉRMINOS DE BÚSQUEDA	RECUPERADAS
PUBMED	(21/07/20) SIN FILTROS: (T-705[All Fields] OR ("favipiravir"[Supplementary Concept] OR "favipiravir"[All Fields])) AND (("COVID-19"[All Fields] OR "COVID-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] OR "2019nCoV"[All Fields] OR ("Wuhan"[All Fields] AND ("coronavirus"[MeSH Terms] OR "coronavirus"[All Fields])) AND (2019/12[PDAT] OR 2020[PDAT])) OR ("coronavirus"[MeSH Terms] OR "coronavirus"[All Fields] OR ("severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[All Fields] OR "sars cov 2"[All Fields]))	975
TRIPDATABASE	(30/07/20) (Coronavirus OR COVID-19 OR SARS-CoV-2) (Favipiravir)	4
LILACS	(12/08/20) Coronavirus OR COVID-19 OR SARS-CoV-2 AND Favipiravir	5
EPISTEMONIKOS	(SARS-coV-2 OR COVID-19 OR Coronavirus) AND (Favipiravir)	101
BRISA	(SARS-coV-2 OR COVID-19 OR Coronavirus) AND (Favipiravir)	4
CLINICALTRIALS.GOV	(21/07/20) Favipiravir COVID-19 Favipiravir Coronavirus Favipiravir SARS-coV-2	22
COCHRANE	COVID-19 OR SARS-coV-2 OR CORONAVIRUS AND Favipiravir	
NICE NIHR IETSI EUnetHTA AHRQ AHTA	(SARS-coV-2 OR COVID-19 OR Coronavirus) AND (Favipiravir)	1
IECS	Favipiravir AND COVID-19	1
NIH CDC AGENAS ETESA CENETEC	Últimas recomendaciones con respecto al uso de Favipiravir en COVID-19	

AGENAS (The Italian National Agency for Regional Health), **AHRQ** (Agency for Health Research and Quality), **AHTA** (Adelaide Health Technology Assessment), **CDC** (Centers for Disease Control and Prevention), **CENETEC** (Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud, México), **ETESA** (Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Chile), **EUnetHTA** (European Network for Health Technology Assessment), **IETSI** (Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación, Perú), **IECS** (Instituto de Efectividad Clínica Sanitaria), **NICE** (The National Institute for Health and Care Excellence), **INHR** (National Institute for Health Research).

Al 30 de julio de 2020 se identificaron en el registro de CLINICALTRIALS.gov 26 estudios que incluyen como intervención el favipiravir para el tratamiento de COVID-19: 9 estudios que no ha iniciado aún la fase de reclutamiento, 9 estudios en fase de reclutamiento, 4 estudios activos, ya fuera de fase de reclutamiento y 4 estudios que se informan como completo, pero no se encuentran aún registrados los resultados.

Se resumió la evidencia con los datos extraídos de los estudios que incluyeron información bibliográfica, características del estudio y de los pacientes, características de la intervención, y medidas de resultado en relación con la eficacia y seguridad de la intervención.

La calidad de la evidencia se evaluó por la metodología GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation)⁷⁸.

METODOLOGÍA DE LA EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE LA EVIDENCIA CLÍNICA

La aproximación GRADE ofrece un proceso transparente y estructurado para desarrollar y presentar los resúmenes de la evidencia, y para llevar a cabo los pasos que implica la formulación de las recomendaciones.

Se describió la calidad de evidencia según metodología GRADE (ver Tabla 12).⁷⁸

Tabla 12: Grados de calidad de la evidencia

GRADO	DEFINICIÓN
ALTA 	Hay una confianza alta en que el verdadero efecto está cercano del estimativo del efecto.
MODERADA 	Hay una confianza moderada en el estimativo del efecto: el verdadero efecto es probable que esté cercano al estimativo del efecto, pero hay una posibilidad que sea sustancialmente diferente.
BAJA 	La confianza en el estimativo del efecto es limitada: el verdadero efecto puede ser sustancialmente diferente del estimativo del efecto.
MUY BAJA 	Se tiene muy baja confianza en el estimativo del efecto: el verdadero efecto es probable que sea sustancialmente diferente al estimativo del efecto.

RESULTADOS:

Los informes de evaluación de tecnología de salud, revisiones sistemáticas y meta-análisis se presentarán primero, seguidos por ensayos controlados aleatorios, no estudios aleatorizados y guías de prácticas clínicas basadas en evidencia.

Ante la posibilidad de falta de información o resultado en punto final en alguno de los estudios secundarios analizados, se decidió ir a la fuente de los estudios primarios para recuperar dicha información.

Se han recuperado tres ECA^{23,24,25} (ver resultados - tabla 2 y calidad de evidencia de las mismas - tabla 3) y 2 informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias^{26,27} que evalúan el favipiravir.

Dos ECA fueron demasiado pequeños para medir los efectos sobre la mortalidad por todas las causas, ya que no se produjo ninguna muerte en cualquiera de los brazos del ensayo durante la duración de seguimiento relativamente corta.

El ECA de Lou et al²⁴ (China), ensayo controlado aleatorizado de tres ramas, de 30 pacientes hospitalizados en una proporción de 1: 1: 1 en un grupo de baloxavir marboxil, un grupo de favipiravir y un grupo de control (Lopinavir / Ritonavir 200 mg/50 mg, o Darunavir / Cobicistat y Umifenovir), en combinación con interferón- 60 mcg/día en inhalación hasta el final del tratamiento. El resultado primario fue el porcentaje de pacientes con resultado viral negativo para el día 14 y el tiempo desde la aleatorización hasta la mejoría clínica. Se concluyó con evidencia de muy baja calidad, que el riesgo relativo (RR) de eliminación viral en el grupo de favipiravir fue 0,79 (IC del 95%: 0,54 a 1,15). Ver tabla 2.

El ECA de Chen et al²³ (China), un ECA comparó favipiravir con Umifenovir (arbidol). El día 1, la dosis de favipiravir fue de 1600 mg dos veces al día en el primer día, y luego, 600 mg dos veces al día desde el día 2 a 7. La dosis de arbidol 200 mg 3 veces al día, desde el día 1 hasta el final de prueba. La duración del tratamiento fue de 7 a 10 días. Concluyó con evidencia de muy baja calidad, que la tasa de recuperación clínica de 7 días mejor en el grupo favipiravir (71,43% vs 55,86%, p 0,02). Ver tabla 2.

El ECA de Ivashchenko et al²⁵ (Rusia), de fase II/III de 3 ramas, para evaluar favipiravir (avifavir). Comparó dos esquemas de dosificación de avifavir versus el estándar de caso en 60 pacientes adultos hospitalizados con COVID-19 moderado. La comparación fue entre la atención estándar, avifavir 1600 dos veces al día el día 1, seguido de 600 mg dos veces al día del día 2 al 14 y avifavir 1800 mg dos veces al día el día 1 seguido de 800 mg dos veces al día los días 2 a 14. Escala ordinal de la OMS para mejora clínica, PCR para detección de SARS-Cov-2 (aclaramiento viral) y se miden los signos vitales diarios hasta el día 10. Se concluyó con evidencia de muy baja calidad, que el riesgo relativo (RR) de eliminación viral en el grupo de avifavir combinado a los 10 días fue 1,16 (IC del 95%: 0,91 a 1,46). Ver tabla 2.

El informe de ETS de Mengarelli y col²⁶ (IECS, julio de 2020), evidencia de muy baja calidad proveniente de estudios observacionales concluyó que el uso de favipiravir comparado con otros antivirales o atención estándar reduciría los tiempos hasta negativización viral determinada por PCR en pacientes con COVID-19 leves o moderados, sin encontrar diferencias en la mejoría de los síntomas a los 14 días. No se evaluó mortalidad.

La European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA - Red Europea de Evaluación de Tecnologías Sanitarias) muy recientemente (17/08/20) publicó el reporte colaborativo de Favipiravir²⁷. Concluyó en base de las pruebas actuales, no respalda el uso de favipiravir sólo o en combinación con otros medicamentos para COVID-19²⁷.

Tabla 2. Tabla de estudios y puntos finales evaluados

ESTUDIO	CARACTERÍSTICA DEL ESTUDIO (DISEÑO)	PACIENTES CON COVID-19	INTERVENCIÓN	COMPARADOR	PUNTOS FINALES EVALUADOS (PRIMARIOS Y SECUNDARIOS)	RESULTADOS	COMENTARIOS
Chen et al²³ (China)	Ensayo aleatorizado abierto, multicéntrico (3 hospitales)	Pacientes adultos hospitalizados con COVID-19 moderado a severos o críticos (n°240) Criterios de inclusión: (1) mayores de 18 años; (2) consentimiento informado firmado voluntariamente; (3) Síntomas iniciales dentro de los 12 días; (4) diagnosticado como neumonía COVID-19 Criterios de exclusión: (1) Alérgicos a afabiravir o arbidol; (2) ALT / AST aumentó 5 veces por encima del LSN o con un niño Pugh C; (3) pacientes críticos con tiempo de supervivencia esperado < 48 h; (4) mujeres en edad fértil con prueba de embarazo positiva; (5) con VIH infección; (6) fueron considerados inadecuados por los investigadores	Favipiravir (n°116)	Umifenovir (arbidol) (n° 120)	PFP: tasa de recuperación clínica a 7 días	Pacientes COVID-19 moderados 70 (71.43%) / 62 (55.86%); p 0.02 Pacientes COVID-19 severos o críticos 1 (5.56%) / 0 (0.00%); p 0.47 Pacientes COVID-19 71 (61,21%) / 62 (51,67%); p 0.14	El ensayo informa que todos los participantes sobreviven al final del estudio Estudio de pequeña muestra poblacional Subgrupo de pacientes no críticos (sin HTA o DBT), (71,43%; 70/98) vs arbidol (55,86%; 62/111) (p = 0,02). Duración tratamiento 7 a 10 días
					PFS: -latencia hasta el alivio de la pirexia	tiempo de reducción de la fiebre en el grupo de favipiravir fue más corto que en el grupo de arbidol (P <0,0001)	
					-latencia hasta el alivio de la tos	alivio de la tos en el grupo de favipiravir fue más corto que en el grupo de arbidol (P <0,0001)	
					-OT o VMNI	Pacientes COVID-19 moderados 8 (8.16%) / 19 (17.12%); p 0.054 Pacientes COVID-19 severos o críticos 13 (72.22%) / 8 (88.89%); p 0.33 Pacientes COVID-19 21 (18,10%) / 27 (22,50%); p 0.40	
					- Mortalidad por todas las causas	0 (0.00) / 0 (0.00)	

ESTUDIO	CARACTERÍSTICA DEL ESTUDIO (DISEÑO)	PACIENTES CON COVID-19	INTERVENCIÓN	COMPARADOR	PUNTOS FINALES EVALUADOS (PRIMARIOS Y SECUNDARIOS)	RESULTADOS	COMENTARIOS
Lou et al ²⁴	Ensayo aleatorizado abierto	<p>Paciente con COVID-19 (n°29)</p> <p>Criterios de inclusión:</p> <p>(1) Adultos de 18 a 85 años</p> <p>(2) consentimiento informado firmado voluntariamente;</p> <p>(3) Confirmado como COVID-19: por hisopo de garganta o muestras de sangre mediante ensayo RT-PCR;</p> <p>(4) Sin dificultad para tragar medicamentos orales;</p> <p>(5) Capacidad para seguir el protocolo según el criterio de los investigadores.</p> <p>Criterios de exclusión:</p> <p>1) Alérgicos a baloxavir marboxil o favipiravir o excipientes;</p> <p>(2) Peso < 40 kg;</p> <p>(3) Enfermedad crítica con: insuficiencia respiratoria y ventilación mecánica; shock; otras fallas orgánicas que requieran monitoreo y tratamiento en UCI;</p> <p>(4) Insuficiencia renal (aclaramiento estimado de creatinina < 60 ml/min);</p> <p>(5) Anomalías en el laboratorio detectadas dentro de las 24 horas antes del cribado (nivel de AST > 5 veces del normal o ALT o nivel de AST > 3 veces y nivel total de bilirrubina > 2 veces del normal);</p> <p>(6) Sobre la base del juicio del investigador, otros factores que pueden hacer que el sujeto se vea obligado a terminar el estudio.</p>	<p>Favipiravir (n°9)</p> <p>°primera dosis fue de 1600 mg o 2200 mg por vía oral, seguida de 600 mg cada vez, tres veces al día, y la duración de la administración no fue más de 14 días;</p>	<p>Baloxavir (n°10)</p> <p>La dosis fue de 80 mg una vez al día por vía oral los días 1 y 4; para pacientes que todavía eran positivo en la prueba virológica, se podía volver a administrar el día 7, no más de tres dosis;</p> <p>Control (n°10)</p> <p>Continuar con tratamiento antiviral existente</p> <p>El tratamiento antiviral existente) incluía: lopinavir / ritonavir (400 mg / 100 mg) O darunavir / cobicistat (800 mg / 150 mg) y arbidol (200 mg). Todos ellos fueron utilizado en combinación con la inhalación de interferón-α</p>	<p>Pacientes con virus negativos al día 14</p> <p>tiempo desde aleatorización a la mejora clínica (días)</p> <p>Pacientes con virus negativos al día 7 (%)</p> <p>Incidencia de la ventilación mecánica</p> <p>Transferencia a la UCI en el día 14</p> <p>Tiempo hasta viral negativo-mediana (días)</p> <p>SopORTE de oxígeno (días)</p> <p>Hospitalización que requiera CNAF o ventilación mecánica no invasiva</p> <p>Hospitalización, que requiere oxígeno suplementario</p> <p>Hospitalización, que NO requiere oxígeno suplementario</p> <p>Hospitalización, que requiera ECMO o ventilación mecánica invasiva o ambos</p>	<p>7 (70%); 7 (77%); 10 (100%) (baloxavir/ favipiravir/ control)</p> <p>Baloxavir/ favipiravir /control 14 (6-49), 14 (6-38), 15 (6-24)</p> <p>1 / 2 / 1 (baloxavir, favipiravir y control)</p> <p>1 (10%) / 0 / 0 (baloxavir, favipiravir y control)</p> <p>1 (10%) / 2 (22%) / 0 (baloxavir, favipiravir y control)</p> <p>6 (1-46) / 9 (2-34) / 9 (1-13) (baloxavir, favipiravir y control)</p> <p>13 (3-41) / 13 (3-37) / 12 (5-23) (baloxavir, favipiravir y control)</p> <p>0 / 0 / 0 (baloxavir, favipiravir y control)</p> <p>3 (30%) / 3 (33%) / 4 (40%) (baloxavir, favipiravir y control)</p> <p>0 (0%) / 2 (22%) / 2 (20%) (baloxavir, favipiravir y control)</p> <p>1 (10) / 0 / 0 (baloxavir, favipiravir y control)</p>	<p>El ensayo informa que todos los participantes sobreviven al final del estudio</p> <p>Estudio de pequeña muestra poblacional</p>

ESTUDIO	CARACTERÍSTICA DEL ESTUDIO (DISEÑO)	PACIENTES CON COVID-19	INTERVENCIÓN	COMPARADOR	PUNTOS FINALES EVALUADOS (PRIMARIOS Y SECUNDARIOS)	RESULTADOS	COMENTARIOS
Ivashchenko et al ²⁵	Ensayo aleatorizado abierto	Pacientes adultos hospitalizados con COVID-19 moderado (n°60)	<p>Avifavir1</p> <p>1600 mg VO dos veces al día el día 1 y 600 mg VO dos veces al día. en los días 2-14.</p> <p>(n°20)</p> <p>Avifavir2</p> <p>1800 mg VO dos veces al día el día 1 y 800 mg VO dos veces al día. en los días 2-14</p> <p>(n°20)</p>	Tratamiento estándar (n°20)	Aclaramiento viral	<p>Avifavir 1 / Avifavir 2 /Tto estándar</p> <p>Negativo día5</p> <p>12(60%)/13(65%)/6(30%)</p> <p>Tto Global Avifavir / tto estándar</p> <p>25(62.5%) / 6(30) p 0.018</p>	Comparó dos esquemas de dosificación de avifavir versus el estándar Duración tratamiento 7 a 10 días
						<p>Avifavir 1 / Avifavir 2 /Tto estándar</p> <p>Negativo día 10</p> <p>18(90%)/19(95%)/16(80%)</p> <p>Tto Global Avifavir / tto estándar</p> <p>37(92.5%) / 16(80) p 0.155</p>	
						<p>Avifavir 1 / Avifavir 2 /Tto estándar</p> <p>Negativo día 15</p> <p>18(90%) /19(95%) /18(90%)</p> <p>Tto Global Avifavir / tto estándar</p> <p>37(92.5%) / 16(80) p 0.741</p>	
					Tiempo a temperatura normal	<p>Avifavir 1 / Avifavir 2 /Tto estándar</p> <p>Días (IC 95%)</p> <p>3(2-5) /1(1-2) /4(1-8)</p> <p>Tto Global Avifavir / tto estándar</p> <p>2(1-3) / 4(1-8) p 0.007</p>	
					Muerte	<p>Avifavir 1 / Avifavir 2 /Tto estándar</p> <p>Muerte día 11</p> <p>0(0%) /0(0%) /0(0%)</p> <p>Tto Global Avifavir / tto estándar</p> <p>0(0%) / 0(0%) p 0.206</p>	

ESTUDIO	CARACTERÍSTICA DEL ESTUDIO (DISEÑO)	PACIENTES CON COVID-19	INTERVENCIÓN	COMPARADOR	PUNTOS FINALES EVALUADOS (PRIMARIOS Y SECUNDARIOS)	RESULTADOS	COMENTARIOS
Ivashchenko et al ²⁵					Muerte	Avifavir 1 / Avifavir 2 /Tto estándar Muerte día 15 0(0%) /0(0%) /0(0%) Tto Global Avifavir / tto estándar 0(0%) / 0(0%) p 0.375	
						Avifavir 1 / Avifavir 2 /Tto estándar Muerte día 29 1(5%) /0(0%) /0(0%) Tto Global Avifavir / tto estándar 1(2.5%) / 0(0%) p 0.509	
					Alta hospitalarà	Avifavir 1 / Avifavir 2 /Tto estándar Día 11 4(20%) /8(40%) /3(15%) Tto Global Avifavir / tto estándar 12(30%) /3(15%) p 0.206	

PFP: Puntos finales primarios, PFS: Puntos finales secundarios (PFS); n°: número de pacientes; RR: Riesgo Relativo; IC 95%: Intervalo de Confianza del 95%; ECA: Ensayo Clínico Aleatorizado; mg: miligramos; µg: gammas (microgramos); OT: Oxigenoterapia; VMI: ventilación mecánica invasiva; VMNI: Ventilación mecánica no invasiva; %: por ciento; tto: tratamiento; h: horas; LSN: límite superior de lo normal, UCI: unidad de cuidados intensivos, CNAF: Cánula nasal de alto flujo,

TABLA GRADE

Tabla 3. Favipiravir (Avifavir) comparado con otros antivirales o cuidados estándar para el tratamiento de COVID-19

Valoración de la certeza							Resumen de los resultados		
Participantes (estudios) seguimiento	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Valoración global	Tasa de eventos de estudio (%)		Impacto
							Con otros antivirales o cuidados estándar	Con Favipiravir (Avifavir)	
MORTALIDAD									
315 3 experimentos controlados aleatorios (ECAs)	Muy serio ^{1,2,3a}	Serio ^b	No es serio ^N	Serio ^c	ninguno	⊕○○○ MUY BAJA	No se reporta apropiadamente este desenlace en los estudios evaluados		
NECESIDAD DE AVM									
315 3 experimentos controlados aleatorios (ECAs)	Muy serio ^a	Serio ^b	No es serio ^N	Serio ^c	ninguno	⊕○○○ MUY BAJA	No se reporta apropiadamente este desenlace en los estudios evaluados		
TIEMPO DE ESTADÍA EN UTI									
315 3 experimentos controlados aleatorios (ECAs)	Muy serio ^a	Serio ^b	No es serio ^N	Serio ^c	ninguno	⊕○○○ MUY BAJA	No se reporta apropiadamente este desenlace en los estudios evaluados		
TIEMPO DE ESTADÍA EN UTI									
315 3 experimentos controlados aleatorios (ECAs)	Muy serio ^a	Serio ^b	No es serio ^N	Serio ^c	ninguno	⊕○○○ MUY BAJA	No se reporta apropiadamente este desenlace en los estudios evaluados		
DURACIÓN DE AVM									
315 3 experimentos controlados aleatorios (ECAs)	Muy serio ^a	Serio ^b	No es serio ^N	Serio ^c	ninguno	⊕○○○ MUY BAJA	No se reporta apropiadamente este desenlace en los estudios evaluados		
EFECTOS ADVERSO S									
296 2 experimentos controlados aleatorios (ECAs)	Muy serio ^a	Serio ^b	No es serio ^N	Serio ^c	ninguno	⊕○○○ MUY BAJA	Se produjeron eventos adversos en general no graves en 39/156 (25%) del grupo Favipiravir y en 28/160 (17,5%) del grupo sosten habitual u otros tratamientos.		
ACLARAMIENTO VIRAL A LOS 7-14 DÍAS									
79 2 experimentos controlados aleatorios (ECAs)	Muy serio ^a	Serio ^b	No es serio ^N	Serio ^c	ninguno	⊕○○○ MUY BAJA	En el grupo Favipiravir se produjo aclaramiento viral a los 7 - 14 días en 32/49 (65%) y en 16/30 (53%) en el grupo control		

Valoración de la certeza							Resumen de los resultados		
Participantes (estudios) seguimiento	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Valoración global	Tasa de eventos de estudio (%)		Impacto
							Con otros antivirales cuidados estándar	Con Favipiravir (Avifavir)	
RESOLUCIÓN CLÍNICA O POR IMÁGENES									
315 3 experimentos controlados aleatorios (ECAs)	Muy serio ^a	Serio ^b	No es serio ^N	Serio ^c	ninguno	⊕○○○ MUY BAJA	La mejoría clínica o tomográfica se produjo en 106/165 (64%) en el grupo Favipiravir, mientras que se produjo en 84/150 (56%) en el grupo control.		
DURACIÓN DE ESTADÍA HOSPITALARIA									
0 (estudios)							No reportado		
TIEMPO HASTA ACLARAMIENTO VIRAL									
0 (estudios)							No reportado		

CI: Intervalo de confianza

Explicaciones

- Importantes limitaciones en el diseño del estudio, ensayos abiertos, diferencias basales entre grupos, sesgo
- Existen diferencias en las dosis utilizadas, en la población y en el comparador entre los estudios
- Escasos eventos en ambos grupos

Referencias:

- Ivashchenko AA, Dmitriev KA, Vostokova NV, Azarova VN, Blinow AA, Egorova AN, et al.. Avifavir for Treatment of Patients with Moderate COVID-19. Interim Results of a Phase II/III Multicenter Randomized Clinical Trial. . [published online ahead of print, 2020. Clin Infect Dis. Published online 2020:ciaa1176.
- Lou Y, Liu L, Qiu Y.. Clinical Outcomes and Plasma Concentrations of Baloxavir Marboxil and Favipiravir in COVID-19 Patients: an Exploratory Randomized, Controlled Trial. . medRxiv. Published online ; 2020.
- Chen C, Huang J, Cheng Z, Yin P, Cheng Z, Wu J, et al.. Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial. . medRxiv [Internet]. ; 2020.

Estado de aprobación en agencias internacionales

El Favipiravir es una droga comercializada por Appili Therapeutics (Japón) bajo la marca Avigan®. El titular de la autorización de comercialización es FUJIFILM Toyama Chemical Co. Ltd, una subsidiaria de FujiFilm²⁸. Fue aprobado en Japón en marzo del 2014 para la prevención y tratamiento de la gripe pandémica A (H1N1)^{19,28}.

En el año 2014 la ANMAT a través de la disposición 2148 (Exp: 1-0047-0002-000161-13-1) con fecha 10 de abril de dicho año, aprueba el ingreso a Argentina de dicha medicación, para ser utilizado en un ensayo clínico en Fase III randomizado controlado contra placebo para el tratamiento de la Influenza²⁹.

La patente del favipiravir expiró en 2019, por lo que otros fabricantes pueden producir el fármaco genérico, que ahora se vende bajo las marcas Avigan®, Abigan®, Avifavir®, Areplivir®, FabiFlu® y Favipira®.

El 9 de abril de 2020, FUJIFILM Corporation anunció el inicio de un ensayo clínico de fase II en los Estados Unidos de su medicamento antiviral contra la influenza el Favipiravir (Avigan®) para pacientes con COVID-19 en el Hospital General de Massachusetts³⁰.

El 29/05/20 el Avifavir® recibió un certificado de registro del Ministerio de Salud de la Federación de Rusia, convirtiéndose en el primer fármaco a base de Favipiravir en el mundo aprobado para el tratamiento de COVID-19³¹. En junio del 2020, el Fondo de Inversión Directa de Rusia (RDIF) y el Grupo ChemRar³² anunciaron que el Avifavir® fue aprobada en Rusia como un agente terapéutico COVID-19, a los hospitales rusos. El RDIF y el Grupo ChemRar anunciaron la entrega de 60,000 tratamientos de avifavir a los hospitales rusos^{32,33}. En ese mismo mes, India aprobó favipiravir bajo la marca Fabiflu® fabricada por Glenmark³⁴.

Guías de práctica clínica / Políticas de Cobertura

Las guías de la Organización Panamericana de la Salud (OPS)³⁵, no sugiere la administración Favipiravir, fuera del contexto de ensayos clínicos. Recomendación Condicional. Calidad de la evidencia: baja.

Las guías basadas en la evidencia de Canadá³⁶ (mayo 2020), sugieren no usar favipiravir. Recomendación débil en contra. Calidad de evidencia baja. El Ministerio de Salud de Canadá autorizó ensayos clínicos para la investigación de la eficacia y seguridad de Favipiravir³⁷.

Tanto las guías muy recientemente publicadas (agosto 2020) de la Infectious Diseases Society of América ([IDSA] Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América, EEUU)³⁸ como de la National Institutes of Health ([NIH], Institutos Nacionales de Salud, EEUU)³⁹, no hacen mención respecto a su utilización.

Las guías de la Australian National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce⁴⁰ (agosto 2020) no recomienda el uso favipiravir fuera de los ensayos aleatorios con la aprobación ética adecuada.

Las guías de Escocia⁴¹ (Scottish Intercollegiate Guidelines Network-SIGN, Julio 2020) y las Guías de Nueva Zelanda⁴² (Agosto 2020) no hacen mención respecto a su utilización.

El Ministerio de Salud de la República Argentina, en las recomendaciones condicionales para e abordaje terapéutico (mayo 2020)⁴³, describe que no hay evidencia que apoye el empleo de un tratamiento antiviral o inmunomodulador específico excepto en contexto de un ensayo clínico.

Costos de la tecnología

Se desconoce el costo de adquisición. Fueron consultadas las bases de datos de ALFABETA, KAIROS y ANMAT.

No se encontraron estudios de costo-efectividad o de impacto presupuestario en Latinoamérica. El estudio de Hill et al⁴⁴, estimó los costos mínimos de producción para el favipiravir. Los costos estimados se compararon con los precios de lista de una variedad de países donde se disponía de datos sobre precios.

Los costos mínimos de producción de medicamentos se estimaron calculando el costo de los ingredientes farmacéuticos activos (IFA), que se combina con los costos de los excipientes, la formulación, el empaque y un margen de beneficio, para estimar el precio del fármaco listo para su uso⁴⁴. El costo mínimo de producción para el favipiravir fue de US\$ 0,08 / día⁴⁴.

Basado en un curso de tratamiento de 14 días, el costo del IFA sería de US\$ 16.80. Después del ajuste por pérdidas, formulación, empaque y márgenes de ganancia, el costo estimado de producción es de US\$ 20 por costo de tratamiento de 14 días, o US\$ 1.45 por día⁴⁴.

A finales de febrero de 2020, el favipiravir se lanzó a la venta en China por US\$ 231 por tratamiento (Shandong Provincial Public Resource Trading Centre - Centro de Comercio de Recursos Públicos de la Provincia de Shandong)⁴⁵.

Según el informe de GlobalData⁴⁶, el Fabiflu (favipiravir) de Glenmark el precio en la India (National Pharmaceutical Pricing Authority (NPPA) - Autoridad Nacional de Precios Farmacéuticos y el Drug Controller General of India (DCGI) - Controlador General de Medicamentos de la India) se encuentra a US\$ 1 por tableta de 200 mg. El Favivent de Jenburkt Pharmaceuticals es la versión más barata disponible a US\$ 0.52 por tableta de 200 mg. El Faviton de Brinton Pharmaceuticals y Hetero Labs Favivir tienen el mismo precio de US\$ 0,79 por tableta, según el informe⁴⁶.

El Favipiravir como medicamento reutilizado podría ser una opción para tratar COVID-19 durante los próximos 12 a 18 meses, hasta que las vacunas sean efectivas. Se puede desarrollar y fabricar a gran escala, si demuestra eficacia contra COVID-19.

Podría fabricarse a precios unitarios muy bajos, en el rango de \$ 1 a \$ 29 por tratamiento. El sistema de producción y distribución masiva de drogas a través de grandes organizaciones para garantizar el acceso a medicamentos eficaces a bajos precios en todo el mundo permitiría a los países de ingresos bajos y medianos acceder a medicamentos a precios asequibles.

CONCLUSIONES

- Se propone que favipiravir podría integrarse en un ARN viral naciente, o puede funcionar uniéndose a dominios de polimerasa conservados, evitando así la incorporación del nucleótido para replicar y transcribir ARN viral. Estudios in vitro indicarían que existe cierta plausibilidad biológica que apoya el uso de Favipiravir.
- La evidencia indirecta muestra que ha sido usado en el tratamiento de otras infecciones virales (Ebola, influenza) con resultados contradictorios.
- Para el tratamiento de la COVID-19 la evidencia disponible actualmente es insuficiente para recomendar o no su uso.
- Existen algunas consideraciones acerca de la dosis necesaria para alcanzar una biodisponibilidad adecuada y la misma no está apropiadamente definida para esta indicación específica.
- Su costo de fabricación bajo y la probabilidad de ser producido con cierta facilidad lo hacen una opción atractiva desde este punto de vista.
- Existen estudios en marcha que pueden modificar la evidencia actual.

La evidencia actual es insuficiente para recomendar el uso de Favipiravir para el tratamiento de la COVID-19 fuera de su uso en ensayos clínicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Novel Coronavirus (2019-nCoV) Situation Report - 1. 21 January 2020. [Internet]. World Health Organization. [Fecha de Consulta el 05/07/20]. Disponible en <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200121-sitrep-1-2019-ncov.p>.
2. Timeline of WHO's response to COVID-19 Last updated 30 June 2020. [Internet]. [Fecha de Consulta: 03/07/02]. Disponible en <https://www.who.int/news-room/detail/29-06-2020-covid19-timeline>.
3. Procedimiento de actuación frente a casos de nuevo coronavirus. Actualización 11.03.2020. Ministerio de Sanidad. Gobierno de España. Published online 2020:1-23.
4. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). 16-24 February 2020. WHO. (Fecha de consulta 20 julio 2020). Disponible en <https://www.who.int/publications/i/item/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2>.
5. COVID-19: Cronología de la actuación de la OMS. [Internet]. Organización Mundial de la Salud. [Fecha de consulta: 26/7/20] Disponible en <https://www.who.int/es/news-room/detail/27-04-2020-who-timeline--covid-19>.
6. World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV) technical guidance. [Internet]. [Fecha de consulta: 20 julio 2020]. Disponible en <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance>. Environ Prot. (December 2008). doi:10.13140/2.1.1.34461.67041
7. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: An emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;4(336):924-926.
8. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R et al. GRADE: going from evidence to recommendations. *BMJ*. 2008;336:1049-1051.
9. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University, 2015 (developed by Evidence Prime, Inc.). <https://gdt.gradepro.org/app/>.
10. Diagnosis and treatment plan of Coronavirus Disease 2019 (tentative sixth edition) [published online ahead of print, 2020 Mar 18]. *Glob Heal J*. 2020;4(1):1-5. doi:10.1016/j.glohj.2020.03.001
11. The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) - China, 2020. *China CDC Weekly* 2020;2(8):113-22.

12. Mizumoto K, Kagaya K, Zarebski A, Chowell G. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. *Euro Surveill.* 2020;25(10):2000180. *Euro Surveill.* 2020;2019(February):1-5.
13. Mizumoto K, Kagaya K, Zarebski A, Chowell G. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. *Euro Surveill.* 2020;2019(February):1-5.
14. COVID-19- Respuesta de la OPS/OMS Reporte 14. Washington U.S.A: OMS; 2020 [Internet]. Organización Panamericana de la Salud. [Fecha de consulta: 29 de junio de 2020]. Disponible en. <https://www.paho.org/es/documentos/covid-19-respuesta-opsoms-reporte-14-29-junio-2020>
15. Salud confirma el primer caso de coronavirus en el país. [Internet]. Ministerio de Salud. Argentina. [Fecha de consulta: 05/09/20]. Disponible en. <https://www.argentina.gob.ar/noticias/salud-confirma-el-primer-caso-de-coronavirus-en-el-pais>
16. Respuesta de la Organización Panamericana de la Salud y la Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS). Informe n° 16. [Internet]. [Fecha de consulta: 13 de julio del 2020]. Disponible en. <https://www.paho.org/es/documentos/covid-19-respuesta-opsoms-reporte-16-13-julio-2020>
17. Coronavirus Disease (COVID-19). Data as received by WHO from national authorities, 20 September 2020. [Internet]. [Fecha consulta: 20/09/20]. Disponible en <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>. doi:10.1097/jcn.0000000000000710
18. Coronavirus disease (COVID-19). Situation Report – 184. WHO. 22 July 2020. [Internet]. [Fecha de consulta: 23/07/20]. Disponible en https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200722-covid-19-sitrep-184.pdf?sfvrsn=7680210a_2. . doi:10.1213/xa.0000000000001218
19. De Clercq E and Li C. Approved antiviral drugs over the past 50 years. *Clin Microbiol Rev.* 2016;29(3):695-747. doi:10.1128/CMR.00102-15.Address
20. Furuta Y, Gowen BB, Takahashi K, Shiraki K, Smee DF, Barnard DL. Favipiravir (T-705), a novel viral RNA polymerase inhibitor. *Antiviral Res.* 2013;100(2):446-454. doi:10.1016/j.antiviral.2013.09.015
21. Furuta Y, Takahashi K, Kuno-Maekawa M, Sangawa H, Uehara S, Kozaki K, et al. Mechanism of action of T-705 against influenza virus. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49(3):981-986. doi:10.1128/AAC.49.3.981-986.2005

22. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and MetaAnalyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med*. Published online 2009:1-2. doi:10.1371/journal.pmed1000097
23. Chen C, Huang J, Cheng Z, Yin P, Cheng Z, Wu J, et al. Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *medRxiv* 2020 [Internet]. [Fecha de consulta: 25/08/20]. Disponible en <https://doi.org/10.1101/2020.03.17.20037432>.
24. Lou Y, Liu L, Qiu Y. Clinical Outcomes and Plasma Concentrations of Baloxavir Marboxil and Favipiravir in COVID-19 Patients: an Exploratory Randomized, Controlled Trial. *medRxiv*. Published online 2020:2020.04.29.20085761. doi:10.1101/2020.04.29.20085761
25. Ivashchenko AA, Dmitriev KA, Vostokova NV, Azarova VN, Blinow AA, Egorova AN, et al. Avifavir for Treatment of Patients with Moderate COVID-19. Interim Results of a Phase II/ III Multicenter Randomized Clinical Trial. [published online ahead of print, 2020. *Clin Infect Dis*. Published online 2020:ciaa1176.
26. Mengarelli C, Augustovski F, Pichon-Riviere A, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A, y col. Favipiravir o Umifenovir en infección por COVID-19. Documentos de ETS, IRR No 785, Buenos Aires, Argentina. Julio 2020. Disponible en www.iecs.org.ar. Published online 2020:1-10.
27. EUnetHTA Rolling Collaborative Review (RCR11). Authoring Team. Favipiravir for the treatment of covid-19. Diemen (The Netherlands): EUnetHTA; 2020. Report No.: RCR11. [Fecha de Consulta: 24/08/20]. Disponible en <https://eunetha.eu>.
28. Reina J, Reina N. Revisión Favipiravir , un nuevo concepto de fármaco antiviral frente a los virus gripales. *Rev Esp Quim*. 2017;30(2):79-83.
29. DISPOSICIÓN N ° 2148. 10 DE ABRIL DE 2014. Expediente N0 1-0047-0002-000161-13-1. Favipiravir. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Published online 2014.
30. Fujifilm anuncia el inicio de un ensayo clínico de fase II de su medicamento antiviral contra la influenza "Avigan® Tablet" para pacientes con COVID-19 en los EE. UU. [Internet]. [Fecha consulta:03/08/20]. Disponible en <https://www.fujifilm.eu/es/noticias>. <https://www.fujifilm.eu/es/noticias/article/fujifilm-anuncia-el-inicio-de-un-ensayo-clinico-de-fase-ii-de-su-medicamento-antiviral-contra-la-inf>
31. RDIF and ChemRar announce the Russian Ministry of Health has included Avifavir in the list of nationally recommended drugs for treatment of COVID-19. [Internet]. [Fecha de consulta: 24/05/20]. Disponible en https://rdif.ru/Eng_fullNews/5224/. https://rdif.ru/Eng_fullNews/5224/

32. RDIF and ChemRar Group launch JV for production of antiviral drug Favipiravir. [Internet]. Russian Direct Investment Fund. [fecha de consulta: 13-8-19]. Disponible en https://rdif.ru/Eng_fullNews/4951/. https://rdif.ru/Eng_fullNews/4951/
33. Nguyen TH, Guedj J, Anglaret X, Laouénan C, Madelain V, Taburet AM, et al. Favipiravir pharmacokinetics in Ebola-Infected patients of the JIKI trial reveals concentrations lower than targeted. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017;11(2):1-18. doi:10.1371/journal.pntd.0005389
34. Glenmark starts Phase III Favipiravir combination study for Covid-19. [Internet]. [Fecha de consulta 24/08/20]. Disponible en <https://www.clinicaltrialsarena.com/news/glenmark-favipiravir-combo-trial/>.
35. Guía para el cuidado de pacientes adultos críticos con COVID-19 en las Américas. Resumen, versión 2. Actualizada al 29 de julio del 2020. Organización Panamericana de la Salud (OPS). :1-20.
36. Ye Z, Rochweg B, Wang Y, Adhikari NK, Murthy S, Lamontagne F, et al. Treatment of patients with nonsevere and severe coronavirus disease 2019: An evidence based guideline. *CMAJ*. 2020;192(20):536-545. doi:10.1503/cmaj.200648
37. Drugs and vaccines for COVID-19: List of authorized clinical trials [Internet]. Government of Canada. [Fecha consulta 28/09/20]. Disponible en <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/covid19-clinical-trials/list-authorized-tri>. <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/covid19-clinical-trials/list-authorized-trials.html>
38. Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, Levrgne V, Baden L, Chung Cheng VC, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. Last updated August 20, 2020. [Fecha consulta 29/08/20]. Disponible.
39. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health (NIH). [Fecha consulta: 29/08/20]. Disponible en <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>.
40. Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19. [Internet]. Australian National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce.[Fecha consulta: 29/08/20]. Disponible en <https://app.magicapp.org/#/guideline/L4Q5An/section/L0OPkj>. <https://app.magicapp.org/app#/guideline/4179>
41. Smith G, Guillies M, Evans T, Love T, Buchanan C, Beckett D, et al. COVID-19: Clinical Advice. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Scottish Government.13 July 2020. [Fecha consulta: 28/08/20]. Disponible en <https://www.sign.ac.uk/>.

42. Updated advice for health professionals: novel coronavirus (COVID-19). 27 August 2020. [Fecha consulta: 28/08/20]. Ministry of Health. Disponible en <https://www.health.govt.nz/our-work/diseases-and-conditions/covid-19-novel-coronavirus/covid-19-resources-h>. <https://www.health.govt.nz/system/files/documents/pages/updated-advice-health-professionals-22may20.pdf>
43. Recomendaciones condicionales para el abordaje terapéutico de COVID-19 - Versión 2.0. [Internet]. Ministerio de Salud. Argentina. [Fecha consulta: 28/08/20]. Disponible en <https://www.argentina.gob.ar/salud/coronavirus-COVID-19/abordaje-terapeutico>. <https://www.argentina.gob.ar/salud/coronavirus-COVID-19/abordaje-terapeutico>
44. Hill A, Wang J, Levi J, Heath K, Fortunak J. Minimum costs to manufacture new treatments for COVID-19. *J Virus Erad.* 2020;6(2):61-69. doi:10.1016/S2055-6640(20)30018-2
45. Sina News Haizheng Pharmaceutical Favipiravir Price Announced: 398CNY/Box (2020) [Chinese], 23 February, [Internet]. [Fecha de consulta: 29/08/20]. Disponible en: https://med.sina.com/article_detail_100_2_77966.html. https://med.sina.com/article_detail_100_2_77966.html
46. Remdesivir and favipiravir price regulation required to safeguard patients' interest in India, says GlobalData. [Internet]. [Fecha consulta: 29/08/20]. Disponible en <https://www.globaldata.com/remdesivir-and-favipiravir-price-regulation-required-to-safegu>. <https://www.globaldata.com/remdesivir-and-favipiravir-price-regulation-required-to-safeguard-patients-interest-in-india-says-globaldata/>

