

# Interferón en infección por COVID-19

13 de Octubre de 2020

Documento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - Informe de Respuesta Rápida Nº 805

## **CONCLUSIONES**

No se ha encontrado evidencia del uso de interferón como mono droga para el tratamiento de pacientes con infección por COVID-19.

Evidencia de muy baja calidad proveniente de un ensayo clínico de pocos pacientes y varios sesgos que evaluó el uso de interferón asociado a otros antivirales (lopinavir-ritonavir o atazanavir-ritonavir) en comparación con cualquiera de estas asociaciones, no ha demostrado una reducción de la mortalidad ni mejora clínica a los 28 días en pacientes con neumopatía severa sintomática por COVID-19.

Ninguna de las guías o protocolos gubernamentales relevados y/o de sociedades científicas americanas, latinoamericanas y europeas recomiendan el uso interferón como mono droga o uso combinado con otros antivirales. Solo está autorizado su uso en el contexto de investigación clínica.

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

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 realizado 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/consorcios. Para citar este informe: Mengarelli C, García Martí S, Pichon-Riviere A, Alcaraz A, Bardach A, Ciapponi A. Interferon en infección por COVID-19. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida Nº 805, Buenos Aires, Argentina. 13 de octubre de 2020. ISSN 1668-2793. Disponible en www.iecs.org.ar.

# 1. Contexto clínico

La Enfermedad por el Coronavirus 2019 (COVID–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) declaro la COVID-19 como una pandemia. Desde ese momento hasta este octubre 2020 su circulación se ha reportado en 205 países reportándose más de 36 millones de casos y más de un millón de muertes <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 distrés 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 cardiaca 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 2. Actualmente el tratamiento de la COVID-19 es sintomático y de sostén no existiendo hasta el momento tratamiento farmacológico específico curativo 3. Los tratamientos que se han propuestos son: inhibidores de la ARN polimerasa dependiente de ARN (remdesivir, favipiramir), inhibidores de la neuraminidasa (oseltamivir), inhibidores de la proteasa (lopinavir/ritonavir, desulfura, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina 2, inhibidores de quinasa (imatinib, baricitinib, ribavirin), inmunomoduladores (plasma de convaleciente, anticuerpos ante receptores IL-6 como tocilizumab y otros, dentro de los cuales se incluye el interferón, los glucorticoides y el umifenovir<sup>4</sup>. En otras pandemias con virus SARS y MERS se ha usado el interferón, dado que múltiples estudios in vitro demuestran acción antiviral. Estudios in vitro específicos en el estudio del virus SARS-CoV-2 definen que la cinética del interferón podría ser variable en los distintos grados de enfermedad y sobre todo en la definición que cuando comenzar su uso, dado el desconocimiento de las curvas virales del SARS-CoV-2 y ventanas terapéuticas apropiadas <sup>5</sup> <sup>6</sup>. El uso asociado de interferón con otros antivirales surge de los experiencia de algún beneficio en estudios realizados en el tratamiento de los virus MERS-CoV 7. Dada la falta de vacunas o tratamientos específicos para el nuevo coronavirus SARS-CoV-2, se postula el uso de interferón para el tratamiento de pacientes COVID-19 positivos.

# 2. Tecnología

Los distintos tipos de Interferones (IFN) tienen acciones inmunomoduladoras y antivirales uniéndose a receptores celulares, realizando procesos transcripcionales que activan el sistema de citoquinas ante infecciones virales. Los IFN se clasifican en tipo I, II y III. Los IFN tipo I (IFN- $\alpha$  y IFN- $\beta$ ) son los que tienen mayor actividad antiviral. Los IFN producen expresión de genes que estimulan el estado antiviral celular. Este mecanismo es el que los propuso para los ensayos clinicos en los virus MERS-CoV y SARS-CoV  $^{8.9}$ .

Los IFN se asocian a múltiples eventos adversos siendo los más frecuentes: aumentos de transaminasas; dolor de cabeza; reacciones en el lugar de la inyección, síntomas similares a los de la influenza; neutropenia, linfopenia, leucopenia, trombocitopenia, anemia, insomnio; diarrea, vómitos, náuseas, mialgia, artralgia; prurito, erupciones eritematosas.

Esta aprobado 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*) y por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) para el tratamiento de Sarcoma de Kaposi relacionado al HIV, hepatitis B, condiloma acuminado, linfoma folicular, leucemia por células peludas y por fuera de prospecto en el síndrome de Behçet, esclerosis múltiple y en el tratamiendo de algunas infecciones virales .

En Argentina se encuentran aprobados por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) e incorporados en su vademécum los siguientes tipos de interferón beta: interferón beta 1A recombinante humano, interferón beta 1B y peginterferon 1A <sup>10</sup>.

# 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 interferón beta en infección por COVID-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 PubMed 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 *Tripdatabase*, 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				
Población	Pacientes con infección por COVID-19			
Intervención	Interferón y/o asociado medidas habituales de sostén			
Comparador	Medidas habituales de sostén y/o tratamientos antivirales			
Resultados (en orden decreciente de importancia)	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.			
Diseño	Revisiones sistemáticas y metaanálisis, ensayos clínicos controlados aleatorizados, informes de evaluación de tecnologías, evaluaciones económicas, guías de práctica clínica, políticas de cobertura.			

#### 5. Resultados

Se incluyeron un ECA, tres ETS, así como 15 GPC y recomendaciones de sociedades científicas para el uso de interferón en COVID-19.

## 5.1 Eficacia y seguridad

Davoudi-Monfared publicaron un ECA sobre el uso de IFN 1 A más la indicación del protocolo nacional de Iran para tratamiento de pacientes con neumopatía severa sintomáticos COVID-19 (hidroxicloroquina más lopinavir -ritonavir o atazanavir-ritonavir n=42) vs protocolo nacional sin agregado de IFN (n=39). Se aplico una dosis de 12 millones de UI / ml de IFN 1A por vía subcutánea tres veces por semana durante dos semanas consecutivas. El punto final primario fue la respuesta clínica y en forma secundaria la mortalidad a 28 días, efecto de la administración temprana (desde su ingreso) o tardía (7-10 días) de IFN sobre la mortalidad y efectos adversos observados. El 63% de los pacientes del grupo con IFN1A recibió también algún tipo de corticoides vs 43% de los que recibieron solo el protocolo nacional. Ambos grupos además recibieron inmunoglobulinas y tratamiento antibiótico. No se encontraron diferencias en los días necesarios para alcanzar la recuperación clínica entre ambos grupos (9,7 días IC95% 5-8 días vs 8,3 IC95% 4 -9 días, respectivamente para los grupos IFN y control, p no significativa). La mortalidad general a los 28 días fue significativamente menor en el grupo de IFN que en el grupo de control (19% versus 43,6%, respectivamente, p= 0,015). En el análisis ajustado por uso de corticoides, esta mostró una reducción estadísticamente significativa en la mortalidad a los 28 días (OR 4,05 IC95% 1,42-11,5). Los autores no reportaron datos de eventos adversos <sup>11</sup>.

# Ensayos clínicos en curso

Actualmente se están desarrollando 93 estudios sobre el tratamiento de COVID-19 basados en el uso de interferón asociado a otras drogas (lopinavir/ritonavir, ritonavir, remdesivir /Lopinavir/ritonavir) 12.

# 5.2 Evaluaciones de tecnologías sanitarias

El centro de evidencia de la Universidad de Oxford en su revisión de evidencia en COVID-19 (agosto 2020)<sup>9</sup> y la agencia de salud canadiense (febrero 2020) sobre el uso de interferón en la pandemia COVID-19 refieren que a pesar que esta droga podría tener in vitro un mecanismo de acción antiviral, no hay estudios que hayan demostrado su efectividad clínica o asociado su uso a una disminución de mortalidad en pacientes con COVID-19 positivos sintomáticos.

La Universidad Católica de Ecuador realizo una ETS sobre el uso de Interferón en el tratamiento de pacientes con COVID-19 positivos. No han encontrado estudios clínicos que avalen su uso en COVID-19 y mencionan que la eficacia del interferón en virosis SARS y MERS ,solo ha sido demostrada *in vitro* <sup>8</sup>.

# 5.3 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.

Protocolos provenientes de países europeos, americanos ,el Instituto de Salud Estadounidense (NIH, su sigla del inglés *National Institutes of Health*) <sup>13</sup> <sup>14</sup>, el Ministerio de Salud de Colombia <sup>15</sup>, la Asociación de Terapia Intensiva Europea <sup>16</sup>, el Ministerio de Salud Argentino <sup>17</sup>, la agencia de salud canadiense <sup>18</sup>, y ministerios de salud de Latinoamérica consultados, no mencionan el uso de Interferón Beta como una opción terapéutica en pacientes con COVID-19 o la misma solo se contempla en el contexto de ensayos clínicos.

Tabla2. Resumen de las guías de práctica clínica y recomendaciones relevadas

Financiador o Institución	País	Año	Interferón para COVID-19
Argentina			
Ministerio de Salud de la Nación <sup>17</sup>	Argentina	2020	NO
América Latina			
Agência Nacional de Saúde Suplementar <sup>19</sup>	Brasil	2020	NM
Ministerio de Salud de Chile <sup>20</sup>	Chile	2020	NM
Ministerio de Salud de Perú <sup>21</sup>	Peru	2020	NO
Ministerio de Salud Pública de Uruguay <sup>22</sup>	Uruguay	2020	NM
Ministerio de Salud colombia <sup>15</sup>			NO
Otros países			
National Institutes of Health y Centers for Disease Control and Prevention 14	EE.UU.	2020	NO
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	Reino Unido	2020	NM
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) <sup>18</sup>	Canadá	2020	NO
European Society of Intensive Care Medicine and the Society of Critical Care Medicine <sup>16</sup>	Internacional	2020	NO
National Institutes of Health <sup>13</sup>	EE. UU	2020	NO
Infectious Diseases Society of America Guidelines <sup>23</sup>	EE. UU	2020	NM
Organización Mundial de la Salud <sup>24</sup>	Internacional	2020	NM
European Centre for Disease Prevention and Control <sup>25</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.

**Financiamiento:** 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 circunstancias 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 inicio de cada documento en la web para que cualquiera envíe información; 2) Segunda instancia: los documentos se publican en forma preliminar abierta durante 15 días para que cualquier persona u organización pueda realizar comentarios o aportar información. Además, el equipo IECS identifica para cada tecnología 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 realizado aportes o estén de acuerdo con el mismo. Para este documento se a invitado a participar a Bayer, Biosidus, Sociedad Argentina de Infectología, Asociación Argentina de Medicina Respiratoria, Asociación Argentina de lenmunología Clínica.

## Informe de Respuesta Rápida

# Interferón en infección por COVID-19

Fecha de realización: 13 de octubre 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: <a href="mailto:info@iecs.org.ar">info@iecs.org.ar</a> Formulario de contacto web: <a href="http://www.iecs.org.ar/contacto/">http://www.iecs.org.ar/contacto/</a>

**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 solo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

## Anexo I. METODOLOGÍA

La fecha de búsqueda de información fue hasta el 13 de octubre de 2020. Para la búsqueda en Pubmed se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda:

(Coronavirus[Mesh] OR Spike protein, SARS-CoV-2 [Supplementary Concept] OR Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2[Supplementary Concept] OR COVID-19[Supplementary Concept] OR Corona Virus[tiab] OR COVID-19[tiab] OR COVID19\*[tiab] OR 2019-nCoV[tiab] OR SARS-CoV-2[tiab] OR SARS-CoV2[tiab] OR (Pneumonia[tiab] AND Wuhan[tiab] AND 2019[tiab]) OR Coronavir\*[tiab] OR Coronovir\*[tiab] OR Virus Corona[tiab] OR Corono Virus[tiab] OR HCov\*[tiab] OR CV19\*[tiab] OR CV-19[tiab] OR N Cov[tiab]) AND (Interferon-beta[Mesh] OR Interferon Beta\*[tiab] OR Fibroblast Interferon[tiab] OR Beta-Interferon[tiab] OR Beta-1b Interferon[tiab] OR Fiblaferon[tiab] OR Interferon-β\*[tiab])

## **BIBLIOGRAFÍA**

- 1. Salud OM de la. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. https://covid19.who.int/. Published 2020.
- 2. Centers for Disease Control and Prevention. Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed Coronavirus Disease (COVID-19).
- 3. Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. *N Engl J Med.* February 2020:2020.02.06.20020974. doi:10.1101/2020.02.06.20020974
- 4. Santos J. Repurposing Therapeutics for Potential Treatment of SARS-CoV-2: A Review. *Viruses*. 2020(12):705.
- 5. Eleonora Aricòa. Are we fully exploiting type I Interferons in today's fight against COVID-19 pandemic? *Cytokine Growth Factor Rev.* 2020;54:43-50.
- 6. Annsea Park. Type I and Type III Interferons Induction, Signaling, Evasion, and Application to Combat COVID-19. *Cell Host Microbe*. 2020. doi:https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.05.008
- 7. Hisham Momattin. A Systematic Review of therapeutic agents for the treatment of the Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV). *Travel Med Infect Dis.* 2019. doi:https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2019.06.012
- 8. Gómez AM. Interferon para tratamiento de COVID-19. Resumen de evidencia Científica FM-REC07-13-05-20. https://www.researchgate.net/publication/340680412\_Interferon\_para\_tratamiento\_de\_COVID-19. Published 2020.
- 9. The Centre for Evidence-Based Medicine develops promotes and disseminates better evidence for healthcare. Interferon. https://www.cebm.net/covid-19/drug-vignettes-interferons/. Published 2929.
- 10. Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Vademecum ANMAT. https://servicios.pami.org.ar/vademecum/views/consultaPublica/listado.zul. Published 2020.
- 11. Effat Davoudi-Monfared. A Randomized Clinical Trial of the Efficacy and Safety of Interferon \_-1a in Treatment of Severe COVID-19. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020. doi:https://doi.org/10.1128/AAC .01061-20.
- 12. Clinicaltrial.gov. Interferon. https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=COVID-19&term=interferon&cntry=&state=&city=&dist=&Search=Search. Published 2020.
- 13. National Institutes of Health (NIH). Potential Antiviral Drugs Under Evaluation for the Treatment of COVID-19.
- 14. National Institutes of Health. COVID-19 Treatment Guidelines: Interferons (Alfa, Beta). https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/immune-based-therapy/immunomodulators/interferons/. Published 2020.
- 15. Ministerio de Salud Colombia I. Uso de interferon beta en Covid. https://www.invima.gov.co/el-uso-del-medicamento-interferon-beta-para-tratar-sintomas-asociados-al-covid-19-unicamente-esta-autorizado-en-ensayos-clinicos-aprobados-por-el-invima. Published 2020.
- 16. European Society of Intensive Care. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). https://www.esicm.org/wp-content/uploads/2020/03/SSC-COVID19-GUIDELINES.pdf. Published 2020.
- 17. Ministerio de Salud de la Republica Argentina. Recomendaciones condicionales para el abordaje terapéutico de COVID-19 | Argentina.gob.ar.
- 18. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. COVID-19. https://covid.cadth.ca/covid-news/. Published 2020.
- 19. Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) Brasil. http://www.ans.gov.br/. Date Accessed November . Published 2020.
- 20. Ministerio de Salud de Chile. RECOMENDACIONES CLÍNICAS BASADAS EN EVIDENCIA CORONAVIRUS / COVID-19.
- Ministerio Salud Peru. Intervenciones farmacológicas para el tratamiento de laenfermedad por el coronavirus 2019 (COVID-19).
   http://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/07/1104225/rr02 tratamientocovid-19.pdf. Published 2020.
- 22. Ministerio de Salud Pública de Uruguay. Recomendaciones conjuntas para el manejo clínico de la infección por SARSCoV- 2 y la enfermedad COVID-19.
- 23. Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. *Clin Infect Dis*. April 2020. doi:10.1093/cid/ciaa478
- 24. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when COVID-19 is suspected.

- 25. European Centre for Disease Control and Prevention (ECDC). COVID-19 pandemic.
- 26. 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.