



Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Salud Basada en Evidencia
División de Planificación Sanitaria
Subsecretaría de Salud Pública

INFORME DE BÚSQUEDA Y SÍNTESIS DE EVIDENCIA

Fecha de actualización 15/01/2021

A. Pregunta clínica

En personas con COVID-19 ¿Se debe “usar favipiravir” en comparación a “no usar”?

Análisis y definición de los componentes de la pregunta en formato PICO

Población: Personas con COVID-19

Intervención: Usar favipiravir

Comparación: No usar

Desenlaces (outcomes): Mortalidad, ventilación mecánica invasiva, eventos adversos.

B. Métodos

Se llevó a cabo una búsqueda amplia en la plataforma L·OVE (Living Overview of Evidence) (Anexo 1). Los métodos detallados de la plataforma L·OVE, incluyendo las estrategias de búsqueda, se pueden acceder aquí: <https://app.iloveevidence.com/covid19/methods>.

C. Resultados

Tabla 1: Resumen de la evidencia identificada

Estudios primarios	8 Ensayos clínicos aleatorizados(1-8)
---------------------------	---------------------------------------

Tabla 1. Características de la evidencia seleccionada

¿Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios?	Los participantes de los estudios fueron personas adultas con COVID-19 confirmado por PCR, en su mayoría, con manifestaciones leves a moderadas de la enfermedad: Más de la mitad de los participantes se encontraba sin requerimientos de oxígeno al momento del reclutamiento.
¿Qué tipo de intervenciones incluyó el estudio?	<p>Los esquemas de favipiravir fueron variables, pero incluyeron una dosis de carga entre 1.600 y 3.600 mg, seguida por una dosis de mantención de 600-800 mg cada 8-12 horas por 10-14 días.</p> <p>Ivashchenko 2020:¹ Esquema 1: favipiravir 1600 mg cada 12 horas el día uno, seguido de 600 mg cada 12 horas hasta completar 14 días. Esquema 2: favipiravir 1800 mg cada 12 horas el día uno, seguido de 800 mg cada 12 horas hasta completar 14 días.</p> <p>Lou 2020:² Favipiravir 1600 mg o 2200mg el día uno, seguido de 600 mg cada 8 horas hasta completar 14 días.</p> <p>Dabbous³ favipiravir 3200 mg (1600 mg cada 12 horas) el primer día, en los días 2 al 10 600mg cada 12 horas.</p> <p>Chen 2020:⁴ Favipiravir 1600 mg cada 12 horas el día uno, seguido de 600 mg cada 12 horas hasta completar 10 días.</p> <p>Zarir⁵2020 Favipiravir oral día 1 1.800mg.</p> <p>Ruzhentsova⁶, 2020 Favipiravir día : 1800mg día 2 al 9 800mg</p>

	<p>Promomed, LLC⁷, 2020 1600 mg 2 veces el primer día, en los días 2 a 14, 600 mg 2 veces al día.</p> <p>Balykova L.A⁸, 2020 1600mg 2 veces el primer día ,en los días 2 a 14, 600mg 2 veces al día.</p>
Fuentes de financiamiento y conflictos de interés	3 estudios fueron financiados con fondos públicos ^{1,2,4} . 5 estudios recibieron financiamiento privado ^{3,5,6,7,8}

Efectividad, Seguridad del Medicamento y Certeza en la Evidencia.

El efecto relativo fue calculado mediante un meta-análisis de riesgos relativos utilizando el método de Mantel y Haenszel con un modelo de efecto fijo. El efecto absoluto fue estimado a partir del riesgo relativo y el riesgo observado en grupos controles de los estudios incluidos. Los cálculos fueron realizados utilizando el *Software Review Manager* de la Colaboración Cochrane (*Version 5.4. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014*)

La certeza de la evidencia fue evaluada siguiendo el método GRADE(9,10) que el Ministerio de Salud de Chile ha adoptado como estándar. Finalmente, los mensajes clave en términos sencillos fueron elaborados siguiendo un método estandarizado que se basa en el tamaño del efecto y la certeza de la evidencia(11).

Metanálisis

1. Eventos Adversos

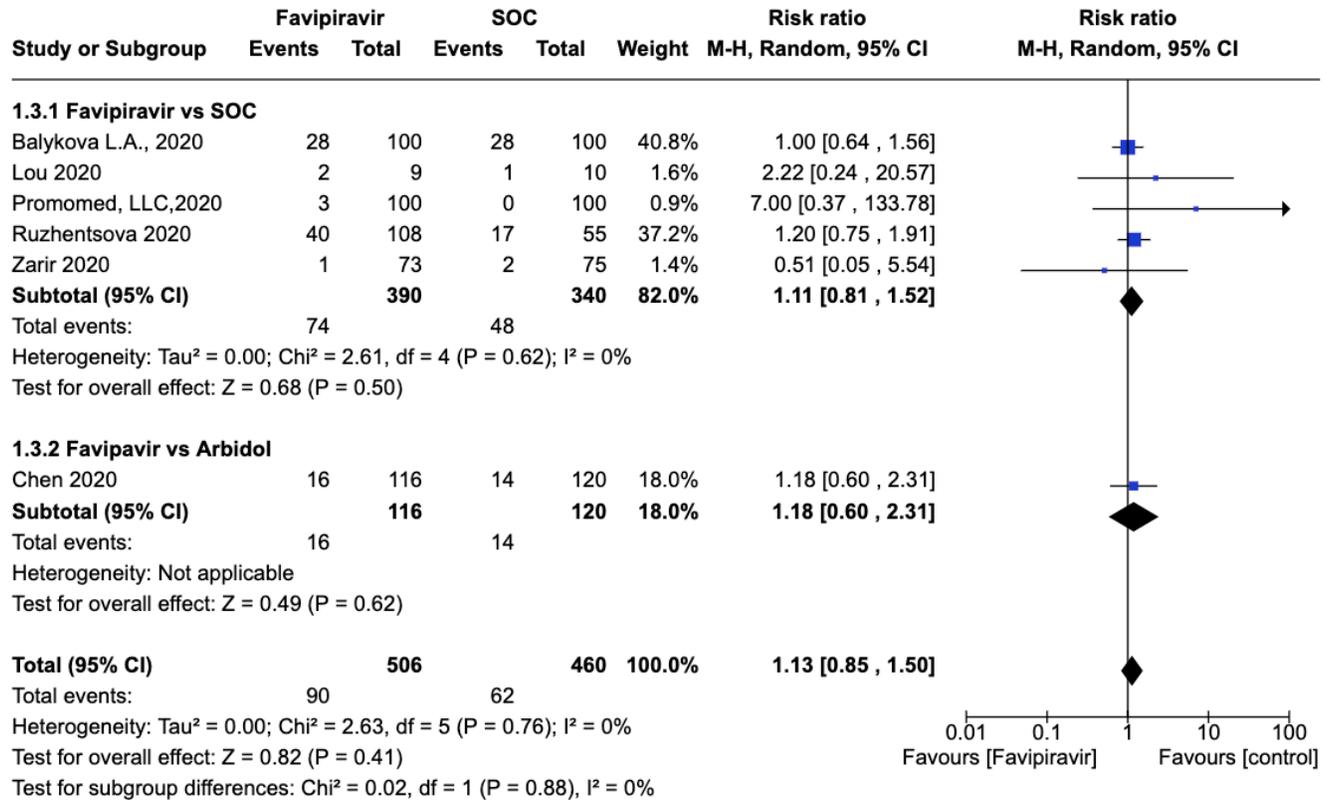


TABLA DE EVIDENCIA (Summary of Findings)

Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto estimado			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		CON Favipiravir	SIN Favipiravir	Diferencia (IC 95%)		
Mortalidad	NE 5 estudios 563 personas	Se registraron 2 muertes en el grupo favipiravir (Ivaschenko 2020) y 3 muertes en el grupo control; 1 muerte en grupo con HCQ (Dabbous, 2020) y 1 muerte en el grupo arbidol (Chen, 2020) y 1 muerte en el grupo con standard supportive care (Udwadia Zarir, 2020). Un estudio reportó cero eventos de muertes en ambos grupos (Lou, 2020).			 Muy Baja _{a,b}	Se desconoce el efecto de favipiravir en mortalidad
Ventilación mecánica	NE 3 estudios 247 personas	Solamente se registraron 3 personas que requirieron ventilación mecánica invasiva en 2 estudios (Ivaschenko, 2020; Ruzhentsova 2020). Todos los eventos ocurrieron en personas aleatorizadas a favipiravir. Un estudio reportó cero eventos en ambos grupos (Lou, 2020).			 Muy Baja _{a,b}	Se desconoce el efecto de favipiravir en la necesidad de ventilación mecánica
Efectos adversos	RR 1.13 (0.85 a 1.50) 6 estudio 966 personas	152 por cada 1000	135 por cada 1000	29 más por 1000 (de 39 menos a 158 más) ————— Estudio más representativo 36 más por 1000 (de 42 menos a 140 más)	 Muy Baja _{a,b}	El uso de favipiravir podría aumentar los efectos adversos, sin embargo, existe considerable incertidumbre de que este efecto sea real porque la certeza de la evidencia es muy baja.
<p>RR: Riesgo relativo. IC: Intervalo de confianza del 95% NE: No estimable</p> <p>EXPLICACIONES</p> <p>a. Se disminuyó dos niveles la certeza de evidencia por riesgo sesgo debido a que 2 estudios (Ivashchenko, 2020 y Dabbous, 2020) no reportan los eventos en uno de los brazos y 6 estudios no son ciegos (Lou, 2020; Dabbous, 2020, Ivashchenko, 2020; Ruzhentsova, 2020, Udwadia Zarir, 2020 y Promomed, LLC NCT04542694, 2020).</p> <p>b. Se disminuyó dos niveles la certeza de evidencia por riesgo sesgo debido a que 2 estudios (Ivashchenko, 2020 y Dabbous, 2020) no reportan los eventos en uno de los brazos y 3 estudios no son ciegos (Lou, 2020; Dabbous, 2020 e Ivashchenko, 2020).</p> <p>c. La mayoría de los efectos adversos fueron alteraciones leves del tracto digestivo como diarrea, náuseas o vómitos.</p>						

Referencias

1. Andrey Ivashchenko, Kirill A. Dmitriev, Natalia V. Vostokova, Valeria N. Azarova, Andrew A. Blinow, Alina N. Egorova, Ivan G. Gordeev, Alexey P. Ilin, Ruben N. Karapetian. AVIFAVIR for Treatment of Patients with Moderate COVID-19: Interim Results of a Phase II/III Multicenter Randomized Clinical Trial. Published by Oxford University Press for the Infectious Diseases Society of America; 2020.
2. Lou, Yan, Liu, Lin, Qiu, Yunqing. Clinical Outcomes and Plasma Concentrations of Baloxavir Marboxil and Favipiravir in COVID-19 Patients: an Exploratory Randomized, Controlled Trial. 2020.
3. Dabbous, Hany M. A Randomized Controlled Study Of Favipiravir Vs Hydroxychloroquine In COVID-19 Management: What Have We Learned So Far?. 2020.
4. Chen, Chang, Zhang, Yi, Huang, Jianying, Yin, Ping, Cheng, Zhenshun, Wu, Jianyuan, Chen, Song, Zhang, Yongxi, Chen, Bo, Lu, Mengxin, Luo, Yongwen, Ju, Lingao, Zhang, Jingyi, Wang, Xinghuan. Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial. 2020.
5. Udawadia, Z. F., Singh, P., Barkate, H., Patil, S., Rangwala, S., Pendse, A., ... & Tandon, M.. Efficacy and Safety of Favipiravir, an Oral RNA-Dependent RNA Polymerase Inhibitor, in Mild-to-Moderate COVID-19: A Randomized, Comparative, Open-Label, Multicenter, Phase 3 Clinical Trial.. International Journal of Infectious Diseases.; 2020.
6. Ruzhentsova, Tatiana, Chukhlaev, Pavel, Khavkina, Daria, Garbuzov, Alexander, Oseshnyuk, Rodion, Soluyanov, Tatyana, Shestakova, Irina, Vafin, Adel, Dmitrikova, Elena Petrovna, Mustafaev, Dzhavanshir, Domostroeva, Tatyana, Otpushchennikova, Maria, Pokrovsky, Konstantin, Markova, Tatyana, Kaplun, Elena, Petina, Diana, Rusanova, Marina, Bistritskiy, Dmitriy, Kostina, Natalia, Lesina, Victoria, Scherbak, Sergey, Agafina, Alina, Brook, Yury, Bronov, Oleg, Shults, Evgeny, Samsonov, Mikhail, Krasavina, Emilia, Zintchenko, Arkadi, Nikolskaya, Maria, Razzhivina, Victoria, Filon, Olga. Phase 3 Trial of Coronavir (Favipiravir) in Patients with Mild to Moderate COVID-19. SSRN Electronic Journal; 2020.
7. Promomed, LLC. Study of Favipiravir Compared to Standard of Care in Hospitalized Patients With COVID-19. NCT04542694; 2020.
8. L.A. Balykova, A.V. Govorov, A.O. Vasilyev, E.N. Simakina, A.S. Agafyina, A.Yu. Ivanova, K.Ya. Zaslavskaya, M.V. Granovskaya, K.B. Kolontarev, D.Yu. Pushkar. Characteristics of COVID-19 and possibilities of early causal therapy. Results of favipiravir use in clinical practice. Infectious Diseases Infectious Diseases; 2020.
9. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction- GRADE evidence profiles and summary of findings tables. J Clin Epidemiol. 2011;64(4):383-394.
10. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. Bmj. 2008;336(7650):924-926.
11. Santesso N, Rader T, Nilsen ES, et al. A summary to communicate evidence from systematic reviews to the public improved understanding and accessibility of information: a randomized controlled trial. J Clin Epidemiol. 2015;68(2):182-190.

ANEXO 1: Estrategia de búsqueda

Todas las búsquedas cubrieron el periodo hasta enero 2021.

No se aplicó restricción por fecha o idioma.

La siguiente estrategia se utilizó para recuperar la evidencia pertinente a esta pregunta desde el repositorio descrito más arriba:

Estrategia de búsqueda	
(coronavir* OR coronavirus* OR betacoronavir* OR "beta-coronavirus" OR "beta-coronaviruses" OR "corona virus" OR "virus corona" OR "corono virus" OR "virus corono" OR hcov* OR "covid-19" OR covid19* OR "covid 19" OR "2019-ncov" OR cv19* OR "cv-19" OR "cv 19" OR "n-cov" OR ncov* OR (wuhan* and (virus OR viruses OR viral)) OR sars* OR sari OR (covid* and (virus OR viruses OR viral)) OR "severe acute respiratory syndrome" OR mers* OR "middle east respiratory syndrome" OR "middle-east respiratory syndrome" OR "covid-19-related" OR "2019-ncov-related" OR "cv-19-related" OR "n-cov-related") AND (favipiravir* OR favilavir* OR "T-705" OR "T 705" OR T705* OR avigan* OR avifavir* OR afivavir* OR Fabiflu*)	Hits: 170 Relevantes 8