



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 21/05/2021

Fecha de elaboración 1er informe: 22/03/2020

A. Pregunta clínica

En personas con diagnóstico de neumonía por COVID-19 ¿Se debe “adicionar interferón a tratamiento estándar” en comparación a solo “tratamiento estándar”?

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

Población: Personas con diagnóstico de neumonía por COVID-19

Intervención: adicionar interferón a tratamiento estándar

Comparación: Tratamiento estándar

Desenlaces (outcomes): Mortalidad, ventilación mecánica, 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	6 estudios aleatorizados (1-6).
---------------------------	---------------------------------

Tabla 1. Características de la evidencia seleccionada

¿Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios?	Se incluyeron personas mayores de 18 años hospitalizadas por COVID-19 confirmado por PCR.
¿Qué tipo de intervenciones incluyó el estudio?	<p>Interferón fue utilizado en 3 dosis semanales de 8 a 12 millones de unidades subcutáneas por 14 días. Un estudio utilizó 6 MIU Interferón beta-1a) nebulizado una vez al día por 14 días (3).</p> <p>En todos los estudios que contribuyeron al análisis, interferón se utilizó en adición a otras terapias con potencial efecto antiviral como lopinavir/ritonavir, ribavirina o hidroxicloroquina.</p> <p>Los grupos utilizados como control recibieron el mismo tratamiento antiviral sin interferón.</p>

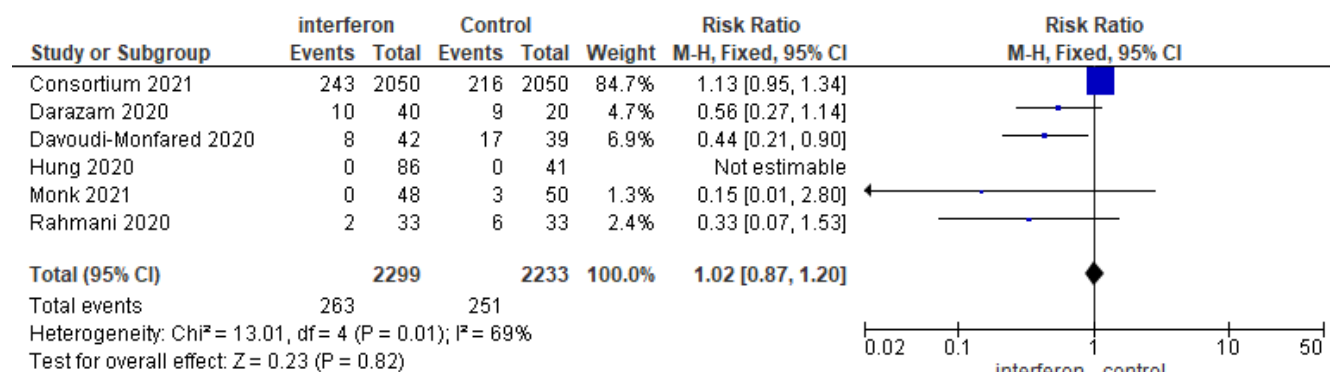
Efectividad, Seguridad del Medicamento y Certeza en la Evidencia.

El efecto relativo fue calculado mediante un meta-análisis de riesgos relativos utilizando el método de Mantel y Haenszel con un modelo de efecto aleatorio. 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*).

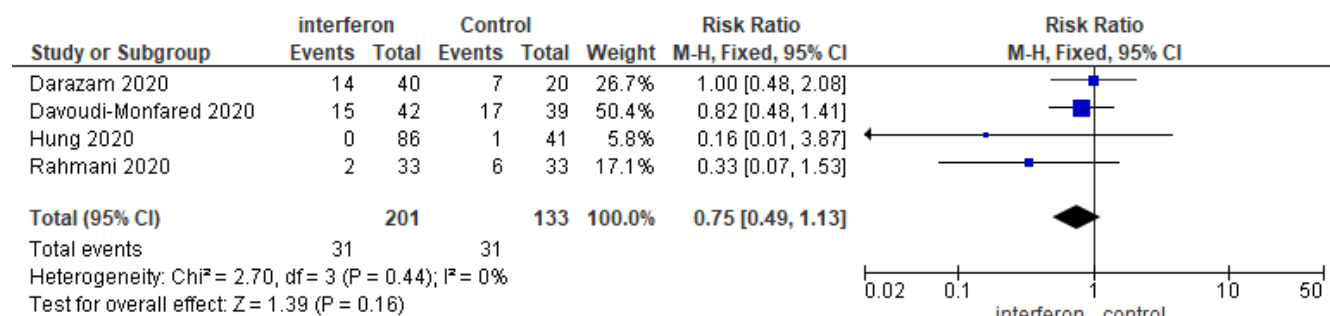
La certeza de la evidencia fue evaluada siguiendo el método GRADE (7,8) que el Ministerio de Salud de Chile ha adoptado como estándar.

Metanálisis

Mortalidad



Ventilación mecánica



Eventos adversos

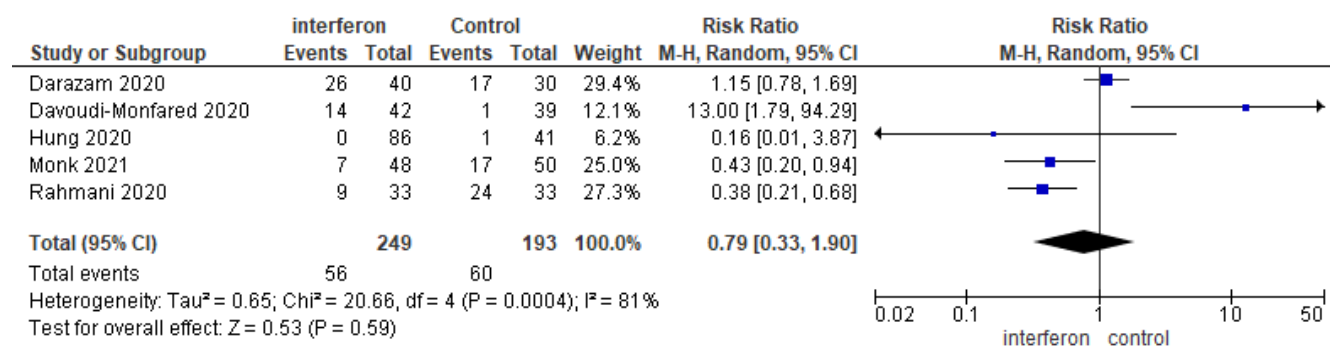


Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto estimado			Certeza de la evidencia (GRADE)
		CON Interferón	SIN Interferón	Diferencia (IC 95%)	
Mortalidad Seguimiento Hasta 28 días	RR 1.02 (0,87 a 1,20) 6 estudios (1-6) 4532 personas	población estudio			Moderada ^{b,c} ⊕⊕⊕○
		114 Por cada 1000	112 Por cada 1000	2 más por cada 1000 (de 15 menos a 22 más)	
		estudio más representativo ^a			
		102 Por cada 1000	100 Por cada 1000	2 más por cada 1000 (de 13 menos a 20 más)	
Ventilación Mecánica Seguimiento Hasta 28 días	RR 0,75 (0,49 a 1,13) 4 estudios (1,2,4,5) 334 personas	175 Por cada 1000	233 Por cada 1000	58 menos por cada 1000 (de 119 menos a 30 más)	Baja ^d ⊕⊕○○
Eventos Adversos ^e Seguimiento Hasta 28 días	RR 0,79 (0,33 a 1,90) 5 estudios (1-5) 442 personas	246 Por cada 1000	311 Por cada 1000	65 menos por cada 1000 (de 208 menos a 280 más)	Muy baja ^{d,f} ⊕○○○
<p>RR: Riesgo relativo. IC: Intervalo de confianza del 95% RB: El riesgo basal se obtuvo de los riesgos observados en el grupo control de los estudios.</p> <p>EXPLICACIONES</p> <p>a. estudio más representativo: CONSORTIUM 2021</p> <p>b. Si bien existe heterogeneidad en el meta-análisis (I²=69%), esta se genera principalmente por estudios pequeños que favorecen a la intervención.</p>					

Por esta razón, no se disminuyó la certeza de la evidencia por inconsistencia.

- c. Se disminuyó la certeza de la evidencia en un nivel por imprecisión, dado que el intervalo de confianza alrededor del efecto absoluto atraviesa los umbrales de beneficio y daño.
- d. Se disminuyó la certeza de la evidencia en dos niveles por imprecisión, dado que el número de pacientes estudiados es pequeño con un bajo número de eventos y el intervalo de confianza alrededor del efecto absoluto atraviesa los umbrales de beneficio y daño.
- e. Eventos adversos reportados: Síndrome distress respiratorio agudo, Falla hepática aguda, shock séptico e infección nosocomial.
- f. Se disminuyó la certeza de la evidencia en un nivel por inconsistencia (I²=81%).

Referencias

1. Darazam, I, Pourhoseingholi, M, Shokouhi, S, Irvani, S, Mokhtari, M, Shabani, M, Amirdosara, M, Torabinaid, P, Golmohammadi, M, Hashemi, S, Azimi, A, Maivan, M, Rezaeimirghaed, O, Zali, A, Hajiesmaeili, M, Dehbsneh, H, Kusha, A, Shoushtari, M, Khalili, N, Soleymaninia, A, Gachkar, L, Khoshkar, A. Role of Interferon Therapy in Severe COVID-19: The COVIFERON Randomized Controlled Trial. ResearchSquare; 2021.
2. Hung, Ivan Fan Ngai, Lung, Kwok Cheung, Tso, Eugene Yuk Keung, Liu, Raymond, Chung, Tom Wai Hin, Chu, Man Yee, Ng, Yuk Yung, Lo, Jenny, Chan, Jacky, Tam, Anthony Raymond, Shum, Hoi Ping, Chan, Veronica, Wu, Alan Ka Lun, Sin, Kit Man, Leung, Wai Shing, Law, Wai Lam, Lung, David Christopher, Sin, Simon, Yeung, Pauline, Yip, Cyril Chik Yan, Zhang, Ricky Ruiqi, Fung, Agnes Yim Fong, Yan, Erica Yuen Wing, Leung, Kit Hang, Ip, Jonathan Daniel, Chu, Allen Wing Ho, Chan, Wan Mui, Ng, Anthony Chin Ki, Lee, Rodney, Fung, Kitty, Yeung, Alwin, Wu, Tak Chiu, Chan, Johnny Wai Man, Yan, Wing Wah, Chan, Wai Ming, Chan, Jasper Fuk Woo, Lie, Albert Kwok Wai, Tsang, Owen Tak Yin, Cheng, Vincent Chi Chung, Que, Tak Lun, Lau, Chak Sing, Chan, Kwok Hung, To, Kelvin Kai Wang, Yuen, Kwok Yung. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. The Lancet; 2020.
3. Monk D Philip; Mardsen, Victoria;Brookes Jody. Safety and efficacy of inhaled nebulised interferon beta-1a (SNG001) for treatment of SARS-CoV-2 infection:a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet Respir Med; 2021.
4. Rahmani, Hamid, Davoudi-monfared, Effat, Nourian, Anahid, Khalili, Hossein. Interferon β -1b in treatment of severe COVID-19: A randomized clinical trial. International Immunopharmacology; 2020.
5. Davoudi-monfared, Effat, Rahmani, Hamid, Khalili, Hossein, Hajiabdolbaghi, Mahboubeh, Salehi, Mohamadreza. A Randomized Clinical Trial of the Efficacy and Safety of Interferon B-1 a in tratment of severe COVID-19. Antimicrobial agents and chemotherapy; 2020.
6. Consortium, WHO Solidarity Trial. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 — Interim WHO Solidarity Trial Results. New England Journal of Medicine; 2021.
7. 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.
8. 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.

ANEXO 1: Estrategia de búsqueda

La plataforma COVID 19 LOVE La plataforma COVID-19-LOVE es un sistema que mapea las preguntas PICO a un repositorio desarrollado y mantenido por la fundación Epistemontos, mediante el cribado de diferentes fuentes relevantes a COVID-19. Al momento de elaborar esta síntesis de evidencia, el repositorio incluía más de 10.000 artículos relevantes para enfermedades por Coronavirus, provenientes de las siguientes bases de datos, registros de ensayos clínicos, servidores de preprints y sitios web relevantes para COVID-19: Epistemontos database, Pubmed, EMBASE, ICTRP Search Portal, Clinicaltrials.gov, ISRCTN registry, Chinese Clinical Trial Registry, IRCT - Iranian Registry of Clinical Trials, EU Clinical Trials Register: Clinical trials for covid-19, NIPH Clinical Trials Search (Japan) - Japan Primary Registries Network (JPRN) (JapicCTI, JMACCT CTR, jRCT, UMIN CTR), UMIN-CTR - UMIN Clinical Trials Registry, JRCT - Japan Registry of Clinical Trials, JAPIC Clinical Trials Information, Clinical Research Information Service (CRiS), Republic of Korea, ANZCTR - Australian New Zealand Clinical Trials Registry, ReBec - Brazilian Clinical Trials Registry, CTRI - Clinical Trials Registry - India, DRKS - German Clinical Trials Register, LBCTR - Lebanese Clinical Trials Registry, TCTR - Thai Clinical Trials Registry, NTR - The Netherlands National Trial Register, PACTR - Pan African Clinical Trial Registry, REPEC - Peruvian Clinical Trial Registry, SLCTR - Sri Lanka Clinical Trials Registry, medRxiv Preprints, bioRxiv Preprints, SSRN Preprints, WHO COVID-19 database.

Todas las búsquedas cubrieron el periodo hasta Abril 2021.

No se aplicó ninguna restricción por fecha o idioma.

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

```
(randomi* OR RCT* OR placebo* OR trial OR "controlled-trial" OR randomly*) AND (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* 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 "2019-ncov-related" OR "cv-19-related" OR "n-cov-related" OR sars* OR sari OR "severe acute respiratory syndrome" OR antisars* OR "anti-sars-cov-2" OR "anti-sars-cov2" OR "anti-sarscov-2" OR "anti-sarscov-2" OR "post-COVID-19" OR "Not-of-COVID-19" OR "corona patients" OR "article-covid-19" OR "post-covid-19" OR "post-covid" OR "with-covid-19" OR "pre-covid" OR "pre-covid-19" OR "with-covid" OR "anti-covid-19" OR "n-covid" OR "no-covid") AND ((interferon* OR ifn OR novaferon*) OR (((interferon OR ifn) AND (α OR alpha OR alfa)) OR "interferon a" OR "interferon-alpha" OR "interferon-α" OR "interferon-alfa" OR "interferon-a" OR interferona OR interferonα OR interferonalfa OR interferonalpha OR "a interferon" OR "alpha-interferon" OR "α-interferon" OR "alfa-interferon" OR "a-interferon" OR alphainterferon* OR αinterferon* OR alfainterferon* OR ainterferon* OR "interferon a" OR "interferon-alpha" OR "interferon-α" OR "interferon-alfa" OR "interferon-a" OR interferona OR interferonα OR interferonalfa OR interferonalpha OR "a interferon" OR "alpha-interferon" OR "α-
```

interferon" OR "alfa-interferon" OR "a-interferon" OR alphainterferon* OR α interferon* OR alfainterferon* OR ainterferon* OR "ifn a" OR "ifn-alpha" OR "ifn- α " OR "ifn-alfa" OR "ifn-a" OR ifna OR ifn α OR ifnalfa OR ifnalpha OR "a ifn" OR "alpha-ifn" OR " α -ifn" OR "alfa-ifn" OR "a-ifn" OR alphaifn* OR α ifn* OR alfaifn* OR aifn* OR Multiferon* OR huifn*) OR (interferon* OR ifn* OR sng001* OR "sng 001" OR "sng-001") OR (ifn* OR interferon* OR Betaseron* OR Actoferon* OR Extavia*) OR (((interferon* OR ifn) AND gamma) OR "ifn-g" OR "ifn g" OR "ifng") OR (((peg* OR interferon* OR IFN*) AND (lambda* OR λ)) OR "peginterferon-lambda" OR "IFN- λ " OR "interferon- λ " OR "peginterferon- λ "))