

<b>Título</b>	Resumen de evidencia: Uso de Favipiravir en personas con COVID-19
<b>Código de Identificación</b>	04152020KCIH
<b>Área Solicitante</b>	COVID-19. Comité de Crisis en Salud Pública Keralty
<b>Nombre</b>	COVID-19. Comité de Crisis en Salud Pública Keralty
<b>Fecha de Respuesta</b>	15 04 2020

**Pregunta:**

***¿Es eficaz y segura la administración de Favipiravir en el manejo de pacientes con COVID-19?***

**Metodología:** Se realizó una Revisión Sistemática Rápida (Manual de Revisiones Sistemáticas Rápidas. Instituto Global de Excelencia Clínica. 2019).

**Términos de Búsqueda:** COVID 19, 2019 CoV, SARS-Cov2, Favipiravir.

**Tipos de estudio:** Guías de práctica clínica (GPC), revisiones sistemáticas de la literatura (RSL), meta-análisis, ensayos clínicos y otros estudios primarios.

**Fuentes de Información:** Pubmed, Science Direct, Cochrane Library, Clinical Trials.

**Antecedentes:**

El favipiravir, un análogo de ácido nucleico de purina y un potente inhibidor de la ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp) indicado en el manejo de la Influenza y el Ebola, se considera para uso compasivo en COVID-19. La Administración Nacional de Productos Médicos (NMDA) de China dio aprobación de emergencia para este medicamento (1).

El favipiravir, comercializado bajo la marca Avigan, es un medicamento antiviral utilizado para tratar la gripe en Japón (1). También se está estudiando para tratar otras infecciones virales. Es un derivado de la pirazinacarboxamida. Es fabricado por Toyama Chemical (Grupo Fujifilm) y fue aprobado para su uso médico en Japón en 2014 (10).

El fármaco ha sido aprobado para su uso en ensayos clínicos de la enfermedad coronavirus 2019 en China. En marzo de 2020, Italia aprobó el fármaco para su uso experimental contra COVID-19 y ha comenzado a realizar ensayos en tres de las regiones más afectadas por la enfermedad. Sin embargo, la Agencia Farmacéutica Italiana ha recordado al público que las pruebas existentes en apoyo de este fármaco son escasas y preliminares (9).

**En investigación:**

Actualmente están en curso cuatro ensayos clínicos para evaluar la seguridad y la eficacia de Favipiravir en monoterapia o en combinación y comparado con placebo (2, 3), cuidado estándar (4) o tocilizumab (5) de los cuales dos se encuentran en fase de reclutamiento y dos en pre-reclutamiento.

### Resumen de evidencia:

A la fecha se han publicado dos ensayos clínicos, sin embargo, el estudio de Qingxian Cai (6) publicado en marzo de 2020 ha sido retirado temporalmente. Por lo tanto, solo está disponible el estudio de Chang Chen (7), un ensayo clínico aleatorizado, etiqueta abierta, de superioridad y multicéntrico, que comparó Favipiravir con Arbidol.

No hubo diferencias entre los grupos de tratamiento para la tasa de recuperación clínica en siete días correspondiente al desenlace principal. En resultados secundarios se reportó menor tiempo de síntomas como fiebre y la tos.

En análisis post-hoc del desenlace principal por estadio de la enfermedad, se encontró que para pacientes con enfermedad moderada la tasa de recuperación clínica al día 7 fue de 55.9% en el grupo de comparación y de 71.4% en el grupo de Favipiravir ( $P=0.0199$ ). Mientras que para pacientes con enfermedad crítica, la tasa de recuperación clínica al día 7, fue nula en el comparador y de 5,6% en el grupo de Favipiravir ( $P = 0.47$ ).

Respecto a la seguridad, se reportaron eventos adversos no serios en ambos grupos. Pruebas de función hepática (ALT, AST) anormales, elevación ácido úrico en suero, reacciones de síntomas psiquiátricos, reacciones del tracto digestivo.

**Análisis de la evidencia:** Se evaluó el riesgo de sesgo del ensayo clínico con la herramienta de riesgo de sesgo de Cochrane (8), encontrando:

- No se reporta el método de generación de la secuencia de asignación, ni las estrategias para el ocultamiento de la misma, lo que conlleva a sesgo de selección, manifiesto en la carencia de distribución homogénea de las características de los participantes entre los grupos de comparación.
- No se realiza cegamiento de la intervención a ningún nivel.
- Aunque hubo pérdida de participantes (sesgo de desgaste) esta fue reportada con el motivo.

### Otros hallazgos:

La frecuencia de eventos adversos reportados en el grupo de intervención no representa la totalidad de eventos reportados (según tabla 4).

De otro lado, se considera que los investigadores hacen un supuesto fuerte para explicar las características de la prueba PCR, pues solo el 46.5% de los participantes del grupo intervención fueron positivos a la prueba PCR el día de enrolamiento y el 38.3% del grupo comparador. Además, cinco pacientes no tenían reporte de tomografía de tórax.

### Conclusiones:

- La evidencia actual, dada por un solo ensayo sugiere un beneficio potencial en la disminución de fiebre y tos. Pacientes con enfermedad moderada podrían tener beneficios en la tasa de recuperación clínica. Además, sugiere ser una intervención segura. Sin embargo, las limitaciones metodológicas del estudio no permiten recomendar el uso del Favipiravir en el manejo del COVID-19, al menos hasta que nueva evidencia esté disponible.
- Es necesario tener en cuenta que la evidencia disponible alrededor de COVID-19 se produce rápidamente y por tanto está sujeta a cambiar. Por lo tanto, esta recomendación será actualizada.

### Referencias:

1. Du, Y. X., & Chen, X. P. (2020). Favipiravir: pharmacokinetics and concerns about clinical trials for 2019-nCoV infection. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*.
2. ClinicalTrials.gov. [Internet] Disponible en <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04336904?term=favipiravir&draw=2&rank=10>
3. ClinicalTrials.gov. [Internet] Disponible en <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04319900?term=favipiravir&draw=2&rank=11>
4. ClinicalTrials.gov. [Internet] Disponible en <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04346628?term=favipiravir&draw=2&rank=7>
5. ClinicalTrials.gov. [Internet] Disponible en <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04310228?term=favipiravir&draw=2&rank=8>
6. Cai, Q., Yang, M., Liu, D., Chen, J., Shu, D., Xia, J., ... & Shen, C. (2020). Experimental treatment with favipiravir for COVID-19: an open-label control study. Doi: 10.1016/j.eng.2020.03.007
7. Chen, C., Huang, J., Cheng, Z., Wu, J., Chen, S., Zhang, Y., ... & Yin, P. (2020). Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial. medRxiv. Doi: 10.1101/2020.03.17.20037432
8. Cochrane Collaboration. (2008). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Cochrane Collaboration.
9. Agenzia Italiana del Farmaco. (2020). AIFA precisa, uso favipiravir per COVID-19 non autorizzato in Europa e USA, scarse evidenze scientifiche sull'efficacia. Consultado el 19 de abril de 2020 en <https://www.aifa.gov.it/-/aifa-precisa-uso-favipiravir-per-covid-19-non-autorizzato-in-europa-e-usa-scarse-evidenze-scientifiche-sull-efficacia>

10. Shiraki, K., & Daikoku, T. (2020). Favipiravir, an anti-influenza drug against life-threatening RNA virus infections. *Pharmacology & therapeutics*, 107512. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107512>