

REPORTE BREVE N.º 06

Versión 3

USO DE INTERFERON PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

Última actualización: 02 de agosto del 2020

REPORTE BREVE N° 06 Versión 3
USO DE INTERFERON PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

EQUIPO REDACTOR

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – IETSI - EsSalud.
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar – sub gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias – IETSI - EsSalud.
3. Laura Larrea Mantilla – directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – IETSI - EsSalud.
4. Karen Estefany Neira Cruzado - equipo técnico evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias – IETSI – EsSalud.
5. Laura Melissa Mori Llontop - equipo técnico evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias – IETSI – EsSalud.

FUENTE DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Uso de interferón para el tratamiento de pacientes con COVID-19. Reporte Breve N. ° 06. Lima-Perú. 2020.

REPORTE BREVE N° 06 Versión 3
USO DE INTERFERON PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

ACTUALIZACIÓN AL 02 DE AGOSTO DE 2020

La presente es una actualización de la última versión publicada del reporte breve que contiene la evaluación de la eficacia y seguridad del uso de interferón en pacientes con COVID-19. De este modo, el equipo técnico del IETSI ha realizado una nueva búsqueda de la literatura a fin de identificar nuevas publicaciones científicas desde la fecha de publicación de la versión previamente publicada (26 de marzo del 2020) hasta el 02 de agosto del 2020 que satisfagan el objetivo de la presente evaluación.

MÉTODOS

Se realizó una búsqueda manual de guías de práctica clínica internacionales que emitieran recomendaciones sobre el tratamiento de pacientes con COVID-19. Asimismo, se realizó una búsqueda sistemática de la literatura en la base de datos de PubMed y, adicionalmente, debido a que la COVID-19 ha condicionado la necesidad de generación de nueva evidencia en tiempo real, se revisó también las bases de datos medRxiv y BioRxiv para identificar artículos científicos que estuviesen en proceso de publicación o publicaciones *preprint* (sin revisión por pares). La búsqueda de estudios en las bases de PubMed y medRxiv/BioRxiv fue restringida a estudios que evaluaran comparativamente el uso de interferón versus placebo o no-interferón en pacientes con COVID-19. Al mismo tiempo, los estudios elegibles debían evaluar y reportar uno o más de los siguientes desenlaces de relevancia clínica para el paciente: mortalidad, ingreso a UCI, requerimiento de ventilación mecánica, días de hospitalización, días de hospitalización en UCI, eventos adversos y eventos adversos serios.

Las estrategias de búsqueda desarrolladas para cada una de las bases de datos consultadas incluyeron términos controlados y términos de lenguaje libre relacionados con el tema de interés. El detalle de las estrategias puede encontrarse en el ANEXO 1.

RESULTADOS

Como producto de la búsqueda de la literatura se han incluido dos guías de práctica clínica (GPC), dos ensayos clínicos aleatorizados (ECA) actualmente publicados en revistas científicas indizadas, un ECA aún no publicado, y dos estudios observacionales aún no publicados.

REPORTE BREVE N° 06 Versión 3
USO DE INTERFERON PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

1. Guías de práctica clínica

Organización Mundial de la Salud (OMS) 2020. “Clinical management of COVID-19: interim guidance” (OMS 2020).

Esta la guía elaborada por la OMS en conjunto con el *International Forum for Acute Care Trialists* (InFACT), *International Severe Acute Respiratory and Emerging Infection Consortium* (ISARIC) y la *Surviving Sepsis Campaign*, es la tercera actualización de este documento y ha sido publicada el 27 de mayo del 2020.

De relevancia para el presente reporte breve, en el numeral 12 “Antivirales, inmunomoduladores y otras terapias adjuntas para COVID-19” la OMS, InFACT, ISARIC y Surviving Sepsis Campaign emiten la siguiente recomendación:

“Recomendamos que las siguientes drogas no sean administradas como tratamiento o profilaxis para COVID-19, fuera del contexto de ensayos clínicos:

- Cloroquina e hidroxiclороquina (+/- azitromicina)
- Lopinavir/ritonavir
- Remdesivir
- Umifenovir
- Favipiravir
- Tocilizumab
- Interferon β -1a
- Terapia con plasma”

Al respecto, se detalla que la literatura científica disponible al momento acerca de las drogas mencionadas es de naturaleza observacional en su mayoría con escasos ensayos clínicos; y no provee evidencia de alta calidad en favor de ninguno de esos fármacos. Asimismo, se menciona que efectos adversos importantes asociados al uso de estas drogas han sido reportados. Específicamente, para el caso de Interferón β -1a se menciona pirexia y rabdomiólisis. Finalmente se menciona que esta recomendación de no usar interferón β -1a, así como otras drogas, es consistente con guías previas emitidas por la OMS y otras guías de práctica clínica internacionales.

De este modo, se puede apreciar que la OMS en conjunto con otras sociedades médico-científicas no recomiendan el uso de interferón β -1a en pacientes con COVID-19 en la práctica clínica, fuera del contexto de ensayos clínicos.

REPORTE BREVE N° 06 Versión 3
USO DE INTERFERON PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19***National Institute of Health 2020. “Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Treatment Guidelines” (NIH 2020).***

Esta GPC ha sido elaborada y viene siendo actualizada constantemente por diversos grupos de trabajo de panel de tratamiento del COVID-19 del *National Health Institute* (NIH) de los Estados Unidos.

De relevancia para el presente reporte breve la última actualización de la evidencia concerniente al uso de interferón se realizó el 17 de julio del 2020. Brevemente, el panel hace una recomendación en contra del uso de interferones alfa (α) o beta (β) para el tratamiento de pacientes severos y críticos con COVID-19, excepto en un contexto de ensayo clínico. El nivel de la recomendación fue fuerte, y el nivel de la evidencia fue por opinión de expertos. Adicionalmente, se menciona que la evidencia es insuficiente para recomendar a favor o en contra del uso de interferón β para el tratamiento de COVID-19 leve y moderado en etapas tempranas (menos de siete días desde el inicio de los síntomas). Brevemente, las recomendaciones se sustentan en estudios previos que mostraron que no hubo beneficio clínico cuando los interferones fueron utilizados en pacientes con enfermedad severa o crítica causada por infecciones por otros coronavirus (como MERS y SARS), además se señala que la toxicidad causada por el uso de interferón sobrepasa su potencial de beneficio.

La evidencia clínica utilizada para sustentar esta recomendación en contra del uso de interferones comprende un ECA realizado en pacientes hospitalizados con COVID-19 (Hung et al. 2020), el cual será descrito al detalle en secciones posteriores, y un estudio observacional retrospectivo realizado en pacientes con COVID-19 aún no publicado ni revisado por pares (Zhou et al. 2020) el cual fue revisado por el equipo técnico del IETSI, pero no cumplió con los criterios de elegibilidad dado que no evaluó desenlaces de relevancia clínica para el paciente. Como evidencia indirecta se tomaron en cuenta cinco estudios observacionales realizados en pacientes con SARS y MERS (Al-Tawfiq et al. 2014; Arabi et al. 2020; Chu et al. 2004; Omrani et al. 2014; Shalhoub et al. 2015).

Adicionalmente, el documento elaborado por NIH proporciona información adicional acerca de los efectos adversos y las interacciones medicamentosas de los interferones. Así, se detalla que los eventos adversos más frecuentemente reportados por el uso de interferón α son síntomas de gripe, náusea, fatiga, pérdida de peso, toxicidad hematológica, transaminasas elevadas y problemas psiquiátricos (depresión e ideación suicida). Con relación al interferón β , se señala que este es mejor tolerado que el interferón α .

De esta manera, se puede apreciar que las recomendaciones emitidas por el NIH de no utilizar interferones en pacientes COVID-19 fuera del contexto de un ensayo clínico se encuentran en consonancia con lo recomendado por la OMS. Esto debido a que, según

REPORTE BREVE N° 06 Versión 3
USO DE INTERFERON PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

los autores, el perfil de toxicidad de los interferones es probable que sobrepase un posible beneficio, el cual es potencial pues aún no ha sido demostrado en COVID-19.

2. Ensayos Clínicos Aleatorizados

Hung et al., 2020. “Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir–ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomized, phase 2 trial” (Hung et al. 2020) – The Lancet, 8 de mayo del 2020.

Se trata de un ECA fase 2, multicéntrico de etiqueta abierta realizado en adultos con COVID-19 admitidos a seis hospitales públicos de Hong Kong – China¹. El objetivo del estudio fue evaluar la eficacia y seguridad de la combinación de un régimen triple: lopinavir/ritonavir, ribavirina e interferón (tres dosis de 8 millones de UI² en días alternos) por 14 días en comparación con lopinavir/ritonavir por 14 días.

De acuerdo con el protocolo de estudio³ los criterios de inclusión fueron pacientes hospitalizados con 18 años o más con confirmación virológica de infección por SARS-CoV-2, puntaje mayor o igual a un punto en la escala nacional de alerta temprana 2 (NEW2⁴ *por sus siglas en inglés*), temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (con al menos uno de los siguientes síntomas: tos, producción de esputo, dolor de garganta, descarga nasal, mialgia, cefalea o fatiga) al momento de la admisión hospitalaria, duración de síntomas ≤ 14 días al momento del reclutamiento y firma del consentimiento informado. El desenlace primario del estudio fue el tiempo a la negativización del hisopado nasofaríngeo (PCR), el cual no es un desenlace de relevancia clínica. Los desenlaces secundarios de relevancia clínica para el paciente fueron tiempo de hospitalización, mortalidad a los 30 días, y eventos adversos durante el tratamiento. Otros desenlaces secundarios reportados por los autores fueron tiempo a mejoría clínica (definida por un puntaje cero en la escala NEWS2) y puntaje SOFA. El tiempo de seguimiento fue de 30 días desde el alta hospitalaria.

Es importante notar que el protocolo del estudio estableció que aquellos pacientes aleatorizados al grupo de intervención (régimen triple) que tuviesen menos de siete días

¹ De acuerdo con lo reportado por los autores, Hong Kong tiene una ordenanza de salud pública que requiere que todos los pacientes con resultados positivos para COVID-19 sean hospitalizados.

² Unidades Internacionales

³ Disponible en el material suplementario de la publicación y en la página ClinicalTrials.gov: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04276688>

⁴ Escala que determina el grado de enfermedad de un paciente y sugiere la intervención de cuidados intensivos. La escala NEW2 considera los siguientes parámetros: la frecuencia respiratoria, saturación de oxígeno, saturación de oxígeno en caso de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), necesidad de oxígeno suplementario, tensión arterial sistólica, frecuencia cardíaca, nivel de consciencia y temperatura. Los puntajes de la escala de NEW2 pueden interpretarse como bajo riesgo (0 a 4), riesgo medio bajo (3 en cualquiera de los parámetros individuales), riesgo medio (5 a 6), riesgo alto (≥ 7).

REPORTE BREVE N° 06 Versión 3

USO DE INTERFERON PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

desde el inicio de los síntomas recibirían lopinavir/ritonavir, ribavirina e interferón. Aquellos pacientes que fueron admitidos con una duración de síntomas entre siete y 14 días recibirían únicamente lopinavir/ritonavir y ribavirina sin interferón.

En cuanto al análisis estadístico se reportó que el desenlace primario fue evaluado mediante un análisis de intención a tratar, mientras que los desenlaces de seguridad se analizaron únicamente en los pacientes quienes recibieron al menos una dosis de los medicamentos correspondientes de acuerdo con el grupo de estudio.

De un total de 144 con hisopado nasofaríngeo positivo para SARS-CoV-2, 127 cumplieron con los criterios de inclusión y fueron aleatorizados en una relación de 2:1 al grupo de intervención y control. Así, 86 pacientes fueron asignados al grupo de intervención (52 tuvieron síntomas con duración de siete días o menos y 34 tuvieron una duración de síntomas entre siete y 14 días) y 41 pacientes al grupo control (todos recibieron lopinavir/ritonavir únicamente independiente de la duración de sus síntomas).

De acuerdo con lo estipulado en el protocolo 34 de 86 (39.5%) pacientes asignados al grupo de intervención no recibieron interferón β -1b para evitar los efectos proinflamatorios. Durante el estudio, un participante del grupo control discontinuó el tratamiento de lopinavir/ritonavir debido a que sus niveles de transaminasa alanina se elevaron seis veces luego de una semana de tratamiento.

En cuanto a las características basales, los autores reportan que los grupos de estudio fueron balanceados en cuanto a edad, el sexo, tiempo de enfermedad y comorbilidades. No obstante, en la publicación no se precisan los valores de significancia estadística entre los grupos. Dentro de las características basales de los grupos tenemos que la mediana de edad fue 51 años (RIQ⁵ 31.0 - 61.13) en el grupo de intervención y 52 años (RIQ 33.5 - 62.5) en el grupo control. Por otro lado, el 52% y el 56% de los pacientes fueron de sexo masculino en el grupo de intervención y control respectivamente. Las comorbilidades más frecuentemente reportadas en ambos grupos de estudio fueron diabetes (13% vs. 15%), hipertensión (27% vs. 32%) e hiperlipidemia (21% vs 27%).

Resultados

Mortalidad a los 30 días

No se reportaron fatalidades en ninguno de los grupos de estudio.

⁵ Rango intercuartil

REPORTE BREVE N° 06 Versión 3
USO DE INTERFERON PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

Estancia hospitalaria

En el grupo de intervención la mediana de estancia fue de 9 días (RIQ 7 -13) mientras que en el grupo control fue de 14.5 días (RIQ 9.3 – 16). El análisis estadístico realizado con la prueba de U de Mann-Whitney estimó un valor p de 0.016 lo que indica que existiría una diferencia estadísticamente significativa siendo la estancia hospitalaria más corta en el grupo de intervención frente al grupo control.

Requerimiento de oxigenoterapia

Se observó que 17 de los 127 pacientes incluidos en el estudio presentaron baja saturación de oxígeno requiriendo oxígeno suplementario. De estos, 12/86 (14%) fueron pacientes en el grupo de intervención y 5/41 (12%) fueron pacientes en el grupo control. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p=0.72$).

Admisión a UCI

En total, seis pacientes fueron admitidos a UCI de los cuales 3 (3%) pertenecieron al grupo de intervención y 3 (7%) al grupo control, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

Ventilación mecánica

Tan solo una paciente de 96 años perteneciente al grupo control requirió intubación y ventilación mecánica invasiva ($p=0.15$).

Eventos adversos

Cualquier tipo de evento adverso fue observado en 41/86 (48%) pacientes en el grupo de intervención frente a 20/41 (49%) pacientes en el grupo control. Dentro de los eventos más comunes se reportaron diarrea (40% vs. 44%; $p=0.54$), fiebre (37% vs. 39%; $p=0.73$), náuseas (35% vs. 32%, $p=0.87$), incremento de los niveles de transaminasa alanina (13% vs. 17%; $p=0.32$), hiperbilirrubenia (5% vs. 7%; $p=0.54$) y bradicardia sinusal (4% vs. 2%; $p=0.77$). En cuanto a la ocurrencia de eventos adversos serios⁶ solo se reportó un caso en el grupo control (2%) y ninguno en el grupo de intervención ($p=0.15$).

Así, el estudio de Hung *et al.*, no reportó diferencias significativas en la ocurrencia de desenlaces de relevancia clínica para los pacientes como mortalidad, requerimiento de

⁶ Definidos en el protocolo del estudio como muerte, evento que amenaza la vida (hubiera resultado en fatalidad), evento que conduce a hospitalización prolongada, evento que conduce a incapacidad persistente o significativa, o evento medico importante que requiere intervención médica para prevenir desenlace serio.

REPORTE BREVE N° 06 Versión 3
USO DE INTERFERON PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

oxigenoterapia, admisión a UCI, ventilación mecánica u ocurrencia de eventos adversos. Por otro lado, se reportó una diferencia estadísticamente significativa en la mediana de días de estancia hospitalaria, la cual fue menor en el grupo de intervención (terapia triple con lopinavir/ritonavir, ribavirina e interferón) en comparación con el grupo control que recibió terapia con lopinavir/ritonavir.

Existen algunas consideraciones importantes que deben tomarse en cuenta antes de formular conclusiones acerca de la eficacia y seguridad del uso clínico de interferón en COVID-19 tomando como base este estudio. Primeramente, Hung *et al.* evaluaron el perfil de eficacia y seguridad de una terapia triple (lopinavir/ritonavir, ribavirina e interferón) frente a una terapia con lopinavir/ritonavir únicamente, de lo cual se infiere que este estudio no evalúa precisamente el impacto clínico neto de agregar interferón a un régimen terapéutico, sino que más bien estaría evaluando el impacto de agregar la combinación rivabirina e interferón.

Ante ello, debe precisarse que siendo el COVID-19 una enfermedad de reciente aparición y rápida expansión, se han formulado a nivel mundial diversas propuestas de intervenciones farmacoterapéuticas para esta enfermedad. En ese sentido, la búsqueda bibliográfica realizada por el equipo técnico del IETSI tiene una amplia sensibilidad para poder abarcar y evaluar aquellos estudios que reporten la ocurrencia de desenlaces clínicamente relevantes para el paciente con el uso clínico de interferón en la actual pandemia. De este modo, se incluye el estudio de Hung *et al.* que si bien no permite evaluar de manera independiente el efecto de agregar interferón a un esquema terapéutico propuesto para COVID-19, expone un contexto clínico real en donde este ha sido utilizado, esto es, de manera conjunta con el fármaco rivabirina. Con todo esto, no se observaron diferencias significativas entre pacientes que recibieron rivabirina e interferón frente a pacientes que no recibieron estos dos fármacos respecto a desenlaces clínicamente relevantes, con excepción de la estancia hospitalaria.

En segundo lugar, y en relación a la estancia hospitalaria, si bien se observaron diferencias que favorecieron al grupo de la intervención, ésta fue de modesto tamaño y precisión y además con una significancia estadística relativamente inestable, especialmente en el contexto de haberse utilizado una prueba no-paramétrica. Además, siendo que es un desenlace blando, que requiere del juicio clínico, es susceptible a sesgos de información, especialmente en el contexto de ensayos clínicos de etiqueta abierta. Finalmente, los autores reportaron que 34 de 86 pacientes (39.5%) en este grupo no recibieron interferón debido a que tenían síntomas con más de siete días de duración. De esta manera, el alto riesgo de sesgo de selección hace que no sea posible afirmar que la modesta diferencia observada entre los grupos de estudio se deba al uso de interferón β -1b.

REPORTE BREVE N° 06 Versión 3
USO DE INTERFERON PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

En ese sentido, el estudio de Hung et al., tiene una serie de limitaciones que amenazan de manera importante su validez interna, lo que no permite concluir que sus resultados apoyen la hipótesis que el agregar interferón a un régimen terapéutico para COVID-19 genere un beneficio en desenlaces clínicamente relevantes desde la perspectiva del paciente.

Davoudi-Monfared et al., 2020. "Efficacy and safety of interferon β -1a in treatment of severe COVID-19: A randomized clinical trial" (Davoudi-Monfared et al. 2020) - Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 12 de julio del 2020.

Se trata de un ECA de etiqueta abierta, realizado en adultos con COVID-19 admitidos a un hospital en Irán. El objetivo del estudio fue evaluar la eficacia y seguridad del uso de interferón β -1a (en adición al tratamiento estándar) frente al tratamiento estándar⁷ nacional en Irán.

El protocolo se encuentra registrado en el *Iranian Registry of Clinical Trials* (IRCT); no obstante, la información proporcionada es limitada por lo que se complementó con la información contenida en el manuscrito final. Así, de acuerdo con lo reportado por los autores, los criterios de inclusión fueron: diagnóstico confirmado de COVID-19 en muestras del tracto respiratorio (con PCR) o síntomas y signos clínicos⁸ con hallazgos por imagen altamente sospechosos para COVID-19. Se incluyeron también pacientes con enfermedad severa, la cual se definió por la presencia de alguno de las siguientes condiciones: hipoxemia (definida a su vez como necesidad de soporte respiratorio invasivo o no invasivo para elevar la saturación de oxígeno a más de 90%), hipotensión (presión sistólica menor de 90mmHg o requerimiento de vasopresores), falla renal secundaria a COVID-19, desórdenes neurológicos secundarios a COVID-19, trombocitopenia (menos de 150000 plaquetas) secundaria a COVID-19 y síntomas gastrointestinales severos secundarios a COVID-19 (vómito o diarrea que cause al menos deshidratación leve) . El estudio tuvo una duración total de seis semanas (dos semanas de tratamiento y cuatro semanas de seguimiento).

El desenlace primario del estudio fue tiempo hasta respuesta clínica la cual fue medida de acuerdo con una escala que clasificaba a los pacientes en seis categorías: (1) alta, (2) admisión hospitalaria sin requerimiento de oxígeno, (3) admisión hospitalaria con requerimiento de oxígeno, (4) admisión hospitalaria con requerimiento de ventilación no invasiva a presión positiva, (5) admisión hospitalaria con requerimiento de ventilación mecánica no invasiva y (6) muerte. De esta manera el tiempo hasta respuesta clínica

⁷ El cuidado estándar consistió en hidroxiclороquina (400 mg el primer día y luego 200 mg), lopinavir/ritonavir (400/100 mg) o atazanavir/ritonavir (300/100 mg). Adicionalmente, los pacientes recibieron cuidado primario (soporte respiratorio, antipiréticos, corticoesteroides y antibióticos, entre otros) si era necesario.

⁸ Fueron considerados como síntomas de la enfermedad: tos, fiebre, mialgia, disnea, cefalea, escalofríos, anorexia, problemas gastrointestinales y discomfort en el pecho.

REPORTE BREVE N° 06 Versión 3
USO DE INTERFERON PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

fue considerado como el número de días requerido hasta lograr una mejora (disminución) en la escala o hasta el alta (lo que ocurriese primero).

Los desenlaces secundarios de relevancia clínica fueron mortalidad a los 28 días, estancia hospitalaria, estancia en UCI, requerimiento de ventilación mecánica, duración de la ventilación mecánica, complicaciones, y eventos adversos durante la hospitalización.

El análisis fue por protocolo, seleccionándose únicamente aquellos pacientes que recibieran al menos cuatro dosis de interferón. No obstante, no se precisa cuál es el sustento clínico-técnico de esta selección arbitraria de pacientes.

Resultados

En total fueron aleatorizados 92 pacientes, 46 en el grupo de intervención que recibió interferón- β -1a más cuidado estándar y 46 en el grupo control, que sólo recibió cuidado estándar. Durante el estudio, cuatro pacientes del grupo de intervención fallecieron antes de recibir cuatro dosis de interferón- β -1a. Por otro lado, siete pacientes pertenecientes al grupo control abandonaron el estudio debido a que decidieron participar de otro estudio. De esta manera, completaron el estudio 42 pacientes en el grupo de intervención y 39 pacientes en el grupo control. Siendo que el análisis del estudio fue por protocolo y no por intención a tratar, los autores realizaron el análisis únicamente en los 42 y 39 pacientes restantes en los grupos de intervención y control respectivamente sin tomar en cuenta las cuatro muertes reportadas en el grupo intervención durante el estudio.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre las características basales de los pacientes pertenecientes a ambos grupos del estudio como, por ejemplo: edad, sexo, comorbilidades o síntomas al momento de la admisión hospitalaria.

Tiempo hasta respuesta clínica

De acuerdo con lo reportado por los autores, el análisis orientado a identificar si existieron diferencias en los días para alcanzar mejoría clínica fue realizado con la prueba de log-rank y graficado con curvas de Kaplan-Meier. El análisis para evaluar si existieron diferencias para la mejoría clínica y muerte fue realizado con el modelo de riesgos proporcionales de Cox.

Brevemente, el tiempo hasta obtener respuesta clínica (mejoría) no fue estadísticamente diferente entre ambos grupos (9.7 ± 5.8 días vs. 8.3 ± 4.9 días, $p=0.95$). El cociente de riesgo calculado (HR) para mejoría clínica fue 1.10 con intervalo de confianza al 95% de 0.64 – 1.87. De ello se puede evidenciar que no hubo diferencias

REPORTE BREVE N° 06 Versión 3
USO DE INTERFERON PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

estadísticamente significativas en la ocurrencia de mejoría clínica de relevancia para el paciente (esto es, por ejemplo: alta, o disminución del requerimiento de oxígeno) entre los pacientes que recibieron interferón más cuidado estándar frente a los pacientes que recibieron únicamente cuidado estándar.

Mortalidad a los 28 días

Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de estudio que favorecieron al grupo que recibió interferón interferón-β-1a más cuidado estándar (8/42 [19%] vs. 17/39 [43.6%]; p=0.015).

Con todo esto, se debe reiterar que el análisis no incluyó las cuatro muertes ocurridas durante el estudio en el grupo que recibió interferón ni tampoco los siete pacientes que abandonaron el grupo control durante el estudio. Siendo que este tipo de análisis por protocolo rompe arbitrariamente con la aleatorización de los pacientes a los grupos de estudio, los resultados derivados de éste pueden conllevar a delinear prematuramente conclusiones erróneas acerca la eficacia del uso de interferón en COVID-19.

Por ello, el equipo técnico del IETSI ha realizado las estimaciones por intención a tratar (92 pacientes inicialmente aleatorizados) correspondientes a mortalidad a los 28 días tomando en cuenta estas cuatro ocurrencias observándose lo siguiente:

	Grupo interferón-β-1a + cuidado estándar	Grupo cuidado estándar
Muertes ocurridas al final del estudio	12	17
Vivos al final del estudio	34	29
Total de pacientes aleatorizados a cada grupo	46	46

Con el software STATA (versión 15, StataCorp, College Station, Texas) se realizó la prueba de diferencia para la ocurrencia de mortalidad observándose un valor p=0.262. Adicionalmente se realizó el cálculo del riesgo relativo (RR) de mortalidad observándose un RR de 0.71 (IC95% 0.38 – 1.31).

De este modo, se puede evidenciar que, al realizarse un análisis por intención a tratar, el cual preserva la aleatorización en un ECA y por ende preserva el balance pronóstico de cada uno de los pacientes asignados a los grupos del estudio, se observa que no hubo una diferencia de la ocurrencia de mortalidad ni en el riesgo de morir entre los pacientes aleatorizados a interferón-β-1a más cuidado estándar frente a los que fueron aleatorizados al cuidado estándar. Ello conlleva a inferir que, cuando se respeta la aleatorización del ensayo clínico al realizar el análisis en la población de intención a

REPORTE BREVE N° 06 Versión 3
USO DE INTERFERON PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

tratar, el uso agregado de interferón no confiere beneficio adicional al paciente hospitalizado con COVID-19 en términos de disminuir su riesgo de morir.

Estancia Hospitalaria

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de estudio (14.80 ± 8.45 días vs. 12.25 ± 7.48 días; p=0.69).

Estancia en UCI

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de estudio (7.71 ± 8.75 vs. 8.52 ± 7.48; p=0.42).

Necesidad de ventilación mecánica

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de estudio (15/42 [35.71%] vs. 17/39 [43.58%]; p=0.30).

Duración de la ventilación mecánica

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de estudio (10.86 ± 5.38 días vs. 7.82 ± 7.84 días; p=0.47).

Complicaciones

Fueron consideradas como complicaciones durante la hospitalización falla renal aguda (p=0.58), infecciones nosocomiales (p=0.09), shock séptico (p=0.35), falla hepática (p=0.15) y tromboembolismo pulmonar (p=0.51). No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de estudio.

Eventos adversos

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de estudio para los desenlaces de reacciones de hipersensibilidad (p=0.51), problemas neuropsiquiátricos (p=0.06) o hiperbilirrubinemia indirecta (p=0.73). Adicionalmente se reportó que ocho pacientes (19%) en el grupo de intervención presentaron reacciones a la inyección de interferón-β-1a.

Así, el estudio de Davoudi-Monfared et al. presenta grandes limitaciones que amenazan su validez interna y disminuyen la confianza en sus resultados. En primer lugar, se trata de un ECA de etiqueta abierta (no ciego), lo cual incrementa el riesgo de sesgo de

REPORTE BREVE N° 06 Versión 3
USO DE INTERFERON PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

realización pues tanto los participantes como el personal médico, y de los evaluadores de desenlace, tienen conocimiento sobre la intervención farmacéutica recibida por cada participante.

En segundo lugar, el análisis por protocolo realizado por los autores en el reporte publicado ha introducido un sesgo de selección al no considerar todas las muertes acontecidas, ni las personas que decidieron terminar su participación en el mismo, luego de haber sido aleatorizadas a los grupos de estudio. Así, los resultados presentados respecto a mortalidad tienen alto riesgo de sesgo que amenaza su validez. Por ello, el equipo técnico del IETSI realizó un análisis por intención a tratar para el desenlace de mortalidad a los 28 días, con la información descriptiva que los autores reportan en el manuscrito. El análisis en la población de intención a tratar mantiene indemne la naturaleza aleatoria del ensayo clínico al incluir todos los pacientes que llegaron a ser aleatorizados, incluyendo todas las muertes subsecuentes a dicho momento y los participantes que dejaron la investigación. Así, en este análisis, se observó que la diferencia en la mortalidad entre los grupos, inicialmente reportada por Davoudi-Monfared et al., dejó de ser estadísticamente significativa.

En consecuencia, los resultados de mayor validez interna por Davoudi-Monfared et al., no confieren apoyo a la hipótesis que el uso agregado de interferón- β -1a significa un beneficio clínico adicional en desenlaces de relevancia para los pacientes con COVID-19 hospitalizados, con respecto a tratamiento estándar.

Esquivel-Moynelo et al. 2020 “Effect and safety of combination of interferon alpha-2b and gamma or interferon alpha-2b for negativization of SARS-CoV-2 viral RNA. Preliminary results of a randomized controlled clinical trial” (Esquivel-Moynelo Idelsis et al. 2020) – Estudio aún no publicado, encontrado en base de datos medRxiv, 01 de agosto 2020.

Este estudio aún no ha pasado por un proceso de revisión por pares para poder ser publicado en una revista científica indizada, por lo tanto, sus resultados deben ser tomados con cautela teniendo en cuenta la posibilidad que pueden surgir cambios más adelante como producto del levantamiento de observaciones realizadas por los revisores de la revista científica en la cual los autores aspiran a publicar este estudio. Además, debe tenerse en cuenta que el documento publicado en medRixv reporta únicamente los resultados preliminares correspondientes a un análisis exploratorio no planificado en el protocolo en los primeros 79 pacientes incluidos en el estudio. El estudio incluyó en total a 134 pacientes y la información correspondiente al total de esta población se encuentra actualmente en fase de recolección.

REPORTE BREVE N° 06 Versión 3
USO DE INTERFERON PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

Se trata del estudio ESPERANZA, un ECA de fase 2, monocéntrico y de etiqueta abierta cuyo objetivo fue evaluar la eficacia de administrar un régimen de tratamiento consistente en interferón- α -2b más interferón- γ en adición a lopinavir/ritonavir (intervención) frente a un régimen de interferón- α -2b más lopinavir/ritonavir (este último considerado como el tratamiento estándar) en pacientes hospitalizados con COVID-19 en un hospital de Habana, Cuba.

El protocolo del estudio se encuentra registrado en la base de datos "Trials"⁹ con número RPCEC00000307. Según lo consignado en dicho protocolo, los criterios de inclusión fueron pacientes mayores de 19 años con confirmación por prueba molecular PCR de SARS-CoV-2 (sintomáticos o no), con un estado funcional ECOG ≥ 2 (Karnofsky $\geq 70\%$). Los criterios de exclusión fueron presencia de enfermedades crónicas descompensadas, historia de enfermedad autoinmune, presencia de síndrome hiperinflamatorio, problemas de coagulación, embarazo e incapacidad mental. Si bien se menciona que los pacientes recibirán tratamiento por tres semanas, no se especifica el tiempo de seguimiento clínico posterior a este periodo.

Los autores reportan dos desenlaces primarios. El desenlace primario virológico fue el tiempo para obtener negativización del PCR para SARS-CoV-2. El desenlace primario clínico fue el tiempo de progresión a COVID-19 severo (calculado como el porcentaje de pacientes que llegaron a tener enfermedad severa al final del tratamiento). Los desenlaces secundarios de relevancia para el paciente fueron la tasa de pacientes con evolución no favorable (por evaluación clínica), y eventos adversos.

El análisis preliminar para el desenlace virológico primario se realizó con la prueba de Log Rank y fue graficado con curvas de Kaplan Meier. No se detalla el análisis utilizado para el desenlace clínico primario. Tampoco se brinda información acerca del análisis realizado para los desenlaces secundarios.

Resultados

Se aleatorizaron en total 79 participantes, 41 al grupo de intervención y 38 al grupo control. Los autores reportan que se excluyó a 11 pacientes del grupo de intervención; ocho de estos no recibieron la intervención, dos descontinuaron el tratamiento debido a presencia de eventos respiratorios adversos (del tipo asma) y uno tuvo un PCR negativo para SARS-CoV-2 antes de iniciar el tratamiento. En el grupo de comparación se excluyó a cinco pacientes debido a que una fue detectada con embarazo, tres tuvieron persistencia de PCR positivo por lo que se les administró el tratamiento asignado al grupo de intervención y uno experimentó empeoramiento de sus síntomas. De este

⁹ Disponible en: <https://www.researchsquare.com/article/rs-28958/v1>

REPORTE BREVE N° 06 Versión 3 USO DE INTERFERON PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

modo los autores reportan los resultados de 30 pacientes analizados en el grupo de intervención y 33 pacientes analizados en el grupo control.

Con relación a las características basales, se observaron diferencias estadísticamente significativas en la mediana de edad, siendo esta mayor en el grupo de intervención (42 años; RIQ 19 - 82 vs. 31 años RIQ 19 a 57; $p=0.023$). Si bien los autores indicaron que no se observaron diferencias estadísticamente significativas otras características como el sexo femenino (46.7% vs. 60.6%), el porcentaje de sintomáticos (40% vs. 51.5%) y la presencia de comorbilidades (57.5% vs. 39.3%), la información publicada no consigna los valores p correspondiente a las comparaciones.

Mortalidad

Si bien no ha sido un desenlace consignado en el protocolo del estudio, los autores reportaron que no hubo muertes.

Tiempo de progresión a COVID-19 severo

Los autores reportaron que ningún paciente evolucionó de manera desfavorable, no obstante, no se detalla ni en el protocolo ni en el manuscrito cuales fueron los criterios para definir "COVID-19 severo".

Porcentaje de pacientes con empeoramiento de síntomas

No ha sido un desenlace considerado en el protocolo del estudio, pero se reporta que 6.66% de los pacientes sufrieron empeoramiento en el grupo de intervención mientras que 3.33% de pacientes experimentaron este desenlace en el grupo control. Tampoco se ha precisado en el protocolo del estudio ni en el manuscrito la definición de este desenlace. No se reportaron resultados de las pruebas estadísticas de diferencia.

Altas hospitalarias al día 14

Otro desenlace que no ha sido considerado en el protocolo del estudio, pero se reporta que el 100% de los pacientes analizados en el grupo de intervención y el 91% de los pacientes analizados en el grupo control fueron dados de alta. No se reportaron resultados de las pruebas estadísticas de diferencia.

Eventos adversos

Se reportó una ocurrencia de 34.4% en el grupo de intervención frente a 28.5% en el grupo control, sin reportarse el valor p correspondiente a la prueba estadística de diferencia. En la publicación los autores indicaron que el evento adverso más

REPORTE BREVE N° 06 Versión 3
USO DE INTERFERON PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

frecuentemente reportado fue el dolor de cabeza, seguido de hipertensión, dolor retro orbital, y ardor en los ojos.

Así, la información reportada por Esquivel-Moynelo *et al.* corresponde a un análisis interino no planificado en el protocolo del estudio, realizado en una parte de la población total a ser incluida (79 de 134 pacientes). Cabe señalar que estos resultados deben ser tomados con cautela debido a que son producto de un análisis exploratorio. Además, este estudio presenta limitaciones en su metodología entre las cuales se puede mencionar el ser de etiqueta abierta y consignar como uno de sus desenlaces primarios “evolución a COVID-19 severo” (no definido claramente en el protocolo). Además, genera incertidumbre que no se precise ni en el protocolo ni en el manuscrito un tiempo de seguimiento clínico a los pacientes.

Por otro lado, debe tenerse en cuenta que, se ha excluido a una fracción importante de pacientes de ambos grupos de este análisis interino (26% de los pacientes en el grupo intervención y 13% de pacientes en el grupo control), por lo que no mantiene la aleatorización. Finalmente, se debe recalcar que este estudio tuvo como objetivo comparar el uso agregado de interferón- α -2b mas interferón- γ frente al uso agregado de interferón- α -2b, por lo cual, los análisis finales de este estudio permitirán conocer cuál sería la eficacia y seguridad de un régimen que incluye dos interferones frente a un régimen que administra solo un interferón.

Por lo tanto, de lo reportado por Esquivel-Moynelo *et al.* no puede afirmarse que el uso de interferón confiera un beneficio clínico observable en pacientes hospitalizados con COVID-19.

3. Estudios observacionales

Estébanez et al., 2020. “Clinical evaluation of IFN beta1b in covid-19 pneumonia: a Retrospective study” (Estebanez et al. 2020) - Estudio aún no publicado, encontrado en base de datos medRxiv, 21 de mayo del 2020.

Se trata de un estudio tipo cohorte retrospectiva realizado en un centro hospitalario en España que evaluó la eficacia del interferón β -1b a la luz de un único desenlace (mortalidad hospitalaria) en una cohorte de 256 pacientes quienes recibieron tratamiento para COVID-19 con uno o más los siguientes fármacos hidroxyclorequina, azitromicina, lopinavir/ritonavir, corticoides e interferón β -1b (contemplando fármacos adicionales a criterio del médico). De esta manera, los autores realizaron una comparación entre los pacientes hospitalizados quienes recibieron interferón β -1b (en combinación con

REPORTE BREVE N° 06 Versión 3 USO DE INTERFERON PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

cualquiera de los fármacos) frente a aquellos que no recibieron interferón β -1b (sino, únicamente, cualquiera de los otros cuatro fármacos).

Se seleccionaron pacientes mayores de 16 años hospitalizados con diagnóstico confirmado de COVID-19 mediante prueba molecular PCR y casos probables con neumonía intersticial bilateral con compromiso clínico compatible con COVID-19. No se aplicaron criterios de exclusión en el estudio. Brevemente, los datos correspondientes a características basales y la ocurrencia del desenlace de interés fueron recolectados de la historia clínica. El análisis se realizó con la prueba de Fisher.

Resultados

De la cohorte de 256 pacientes que cumplió con los criterios de inclusión, se observó que 106 recibieron un régimen de tratamiento que incluía interferón β -1b subcutáneo, mientras que 150 recibieron un régimen que no incluyó este fármaco.

Del total de pacientes, 118 (46.3%) fueron casos leves (saturación de oxígeno en descanso por encima de 93%), 92 (36.1%) fueron casos moderados (con necesidad de oxígeno suplementario con $FiO_2 < 50\%$) y 45 (17.6%) fueron casos severos (con requerimiento de ventilación mecánica oxígeno suplementario con $FiO_2 \geq 50\%$).

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo que recibió interferón frente al que no lo recibió en términos de edad (61.9 ± 16.62 vs. 64.83 ± 17.16 ; $p=0.793$), sexo (63.2% vs. 56.7%; $p=0.294$), y la presencia de al menos una comorbilidad (57.5% vs. 63.8%; $p=0.316$). Sin embargo, se observó un mayor uso de hidroxiquina (95.3% vs. 64%; $p<0.001$) y lopinavir/ritonavir (44.3% vs. 30.2%; $p=0.021$) en el grupo de pacientes que recibió interferón, diferencias que fueron estadísticamente significativas.

En el total de participantes la mortalidad hospitalaria fue de 24.6% (63/256). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la ocurrencia de mortalidad entre el grupo de pacientes que recibió interferón frente al grupo que no lo recibió (20.8% vs. 27.3%; $p = 0.229$).

Así, el estudio de Estébanez et al. es un estudio observacional que presenta limitaciones inherentes a su diseño, tales como su naturaleza retrospectiva y el desbalance entre las características basales de los grupos de estudio que no permiten atribuir causalidad a la intervención estudiada. Con todo esto, este tipo de estudios conforman una parte grande del cuerpo de la evidencia generada durante la actual pandemia de COVID-19 y sirven de base para formular hipótesis que pueden ser luego estudiadas en otros estudios de adecuada metodología como lo son los ECAs con adecuado tamaño de

REPORTE BREVE N° 06 Versión 3
USO DE INTERFERON PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

muestra. En ese sentido, se puede observar que, de la experiencia reportada por Estébanez et al., el uso de interferón β -1b subcutáneo no mostró tener impacto alguno en la mortalidad de pacientes hospitalizados con COVID-19. Ello sería ratificado posteriormente en otros ensayos clínicos publicados a la fecha los cuales ya han sido descritos en párrafos anteriores. Por ello, las guías de práctica clínica de entidades internacionales como la OMS, o el NIH no recomiendan a la fecha utilizar el interferón fuera de un ensayo clínico.

Pereda et al., 2020. “Therapeutic effectiveness of interferon-alpha 2b against COVID-19: the Cuban experience” (Pereda et al. 2020) - Estudio aún no publicado, encontrado en base de datos medRxiv, 09 de junio del 2020.

Se trata de un estudio observacional prospectivo que tuvo el objetivo de evaluar la eficacia clínica del uso de interferón α -2b frente al no uso en pacientes infectados con SARS-CoV-2 en 16 hospitales en ocho provincias de Cuba. Brevemente, se incluyeron pacientes adultos con diagnóstico confirmado de SARS-CoV-2 por prueba molecular. No se detallan otros criterios de inclusión ni tampoco criterios de exclusión. El desenlace primario del estudio fue el porcentaje de pacientes dados de alta (los criterios para el alta según lo reportado por los autores fueron ausencia de síntomas clínicos y hallazgos radiológicos además de dos pruebas moleculares negativas con al menos 24 horas de separación). El desenlace secundario fue la tasa de fatalidad, definida como el número de muertes confirmadas dividido entre el número de casos confirmados. Con relación al análisis, se calculó el *odds ratio* con la prueba exacta de Fisher.

Es importante recalcar que el protocolo nacional cubano para el tratamiento de COVID-19 incluye como parte de los fármacos al interferón α -2b. La comparación entre el uso y no uso de este fármaco fue posible dado que existieron pacientes con contraindicaciones para recibir interferón α -2b y también otros que no desearon recibir este fármaco. También es importante tener en cuenta que no se detalla en el manuscrito el tiempo de seguimiento clínico, no obstante, se indica que el estudio comenzó a reclutar pacientes el 11 de marzo del 2020 y tuvo como fecha de corte (no más recolección de datos) el 14 de abril del 2020.

Resultados

Se incluyeron un total de 814 pacientes de los cuales 761 recibieron interferón α -2b y 53 recibieron sólo lopinavir/ritonavir más cloroquina. Con relación a las características basales no se observaron diferencias entre el sexo, y las comorbilidades. No obstante, se observó que el grupo que recibió interferón α -2b fue más joven (42.9 años, RIQ 2.0-96.0 vs. 66.9 años RIQ 1 a 101); $p < 0.01$), diferencias que fueron estadísticamente significativas. Por otro lado, la presencia de comorbilidades (como hipertensión,

REPORTE BREVE N° 06 Versión 3
USO DE INTERFERON PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

diabetes mellitus, enfermedad coronaria) fue significativamente menor en el grupo que recibió interferón α -2b (3.2% vs. 56.6%; $p < 0.05$).

Los autores manifiestan que el análisis de los datos fue muy limitado debido a que a la fecha de corte del estudio 639 de 814 pacientes incluidos continuaron hospitalizados, los cuales ellos mismos catalogaron como “pacientes con desenlaces desconocidos” pues no se realizó un seguimiento clínico más allá de esa fecha. De este modo, el análisis se realizó para 175 pacientes.

Mortalidad (tasa de fatalidad)

Las fatalidades fueron 7 (0.9%) en el grupo que recibió interferón frente a 17 (32.1%) en el grupo que no lo recibió. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p < 0.01$).

Admisión a UCI

Si bien esta variable fue reportada dentro de las características basales del estudio, los autores no reportan si es que la admisión a UCI ocurrió antes o después de la inclusión de los pacientes al estudio. Siendo que los pacientes hospitalizados fueron capaces de tomar un régimen de medicamentos que incluya aquellos que son administrados vía oral como hidroxiclороquina y lopinavir/ritonavir, podría inferirse que se trataría de casos leves o moderados y que estos no estaban en la UCI al momento de empezar el estudio, no obstante, no se tiene certeza de ello. Con todo esto, los autores reportaron diferencias estadísticamente significativas entre las proporciones de pacientes que ingresaron a UCI siendo estas mayores en el grupo que no recibió interferón α -2b (5.5% vs. 75.5%; $p < 0.05$).

Alta hospitalaria

Los pacientes dados de alta durante el periodo del estudio fueron 145 (95.4%) en el grupo que recibió interferón α -2b mientras que fueron seis (26.1%) en el grupo que no recibió este fármaco. Las diferencias observadas fueron estadísticamente significativas ($p < 0.01$).

Así, muy aparte de los sesgos inherentes a la naturaleza del estudio observacional conducido por Pereda et al., este estudio presenta serias limitaciones que condicionan una muy baja confianza en sus resultados, siendo estos prácticamente no interpretables y sin mayor utilidad para informar la toma de decisiones. En primer lugar, al no ser aleatorizado, como es natural, se presentan desbalances en las características basales o pronósticas entre los grupos del estudio. Lo más resaltante es que los pacientes que

REPORTE BREVE N° 06 Versión 3 USO DE INTERFERON PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

recibieron interferón α -2b fueron estadísticamente más jóvenes (una diferencia entre medianas de edad de 20 años) y tuvieron estadísticamente menor presencia de comorbilidades (3.2% frente a 56.6%). Esto es especialmente relevante debido a que tanto la edad como la presencia de comorbilidades cardiovasculares como hipertensión o diabetes) han sido reportados como factores asociados a una evolución más severa de COVID-19 así como a la ocurrencia de desenlaces clínicos desfavorables para los pacientes y mortalidad. Por otro lado, llama la atención que el análisis se haya realizado únicamente en un 21% de la población del estudio. Si bien los autores reportan que esto fue condicionado debido a su corta duración, el riesgo de sesgo de selección debido a la pérdida en el seguimiento de participantes (*attrition bias*) es muy alto comprometiendo de manera importante la validez interna de los resultados de este estudio.

A pesar de ello, los autores concluyen que el uso de interferón α -2b mejora la sobrevivencia y disminuye la fatalidad en pacientes con COVID-19. Como es de esperar, estas conclusiones no pueden ser respaldadas por este estudio, dado que no puede atribuírsele causalidad de los hallazgos observados al uso de interferón α -2b. Tomando en cuenta la evidencia científica publicada a la fecha sobre el COVID-19, es probable que las mayores tasas de mortalidad observadas en el grupo que no recibió interferón α -2b en este estudio se deban justamente a la mayor presencia de comorbilidades y una mayor edad en dicho grupo, y al sesgo introducido por la alta pérdida en el seguimiento de participantes.

4. Estudios en Curso

Se ha revisado la plataforma ClinicalTrials.gov con el objetivo de encontrar estudios clínicos que se encuentren en proceso de ejecución y cuyo objetivo sea el de evaluar la eficacia y seguridad del uso de interferón en pacientes con COVID-19¹⁰, identificándose nueve registros correspondientes a ocho ECAs y un estudio observacional. La comunidad científica y médica se encuentra a la expectativa de la publicación de los resultados de estos estudios.

ANÁLISIS

Como producto de una búsqueda sistemática de la literatura (dos de agosto del 2020) se ha identificado dos guías de práctica clínica, dos ensayos clínicos aleatorizados (ECA) actualmente publicados en revistas científicas indizadas, un ECA aún no

¹⁰Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=covid-19&term=interferon+beta+1a&cntry=&state=&city=&dist=&Search=Search>

REPORTE BREVE N° 06 Versión 3
USO DE INTERFERON PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

publicado, y dos estudios observacionales aún no publicados que informan acerca del uso clínico de interferón para el tratamiento de pacientes con COVID-19.

Brevemente, las GPC elaboradas por la OMS y el NIH de los Estados Unidos coinciden en hacer recomendaciones en contra del uso de interferón fuera del contexto de ensayos clínicos. Ello debido a la falta de evidencia científica de buena calidad que pueda mostrar que el uso de este fármaco confiere un beneficio a los pacientes con COVID-19. Cabe señalar que no se recomienda el uso de interferón ni como tratamiento ni como profilaxis debido a que es probable que los daños derivados del uso de este superan un probable beneficio.

Por otro lado, se tiene que los tres ECA incluidos fueron realizados en pacientes hospitalizados en los países de China, Irán y Cuba. Brevemente, los tres estudios mostraron un alto riesgo de sesgo y otras limitaciones metodológicas que amenazaron seriamente su validez interna. En los tres no hubo cegamiento de la intervención del estudio y los desenlaces de relevancia clínica no fueron analizados por intención a tratar. Si bien el estudio de Hung et al. reporta que no se observaron diferencias en la mortalidad entre un grupo que recibió rivabirina mas interferón y otro que no recibió estos fármacos, los autores reportan una menor estancia hospitalaria en pacientes que recibieron rivabirina mas interferón. No obstante, este resultado en la estancia hospitalaria debe interpretarse con cautela, especialmente porque la diferencia fue de modesto tamaño e imprecisa, y porque se obtiene en un contexto de alto riesgo de sesgo de selección, ya que el 39.5% de los pacientes asignados al grupo que tenía que recibir rivabirina mas interferón no recibieron estas drogas.

El estudio de Davoudi-Monfared reporta inicialmente una menor mortalidad en el grupo que recibió interferón más cuidado estándar en comparación con el grupo que recibió únicamente cuidado estándar. Si bien este estudio permitiría discernir un efecto neto atribuible al uso de interferón, los autores desestimaron cuatro muertes ocurridas en el grupo que recibió este fármaco alegando que dichos pacientes no fueron incluidos en el análisis por no haber completado un mínimo de dosis. Este análisis por protocolo genera un importante riesgo de selección entre los grupos de estudio. Ante ello, el equipo técnico del IETSI realizó el cálculo del riesgo relativo de muerte entre los grupos de estudio tomando en cuenta todos los participantes que fueron aleatorizados, incluyendo las muertes omitidas por los autores y las personas que se retiraron luego de iniciado el estudio. En este nuevo análisis en la población de intención a tratar se encontró que no existieron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos para este desenlace. Los otros desenlaces de relevancia clínica no presentaron diferencias en su ocurrencia entre los grupos del estudio; no obstante, se desconoce cuáles fueron las circunstancias de fallecimiento de los cuatro pacientes pertenecientes al grupo de intervención (no se sabe si fallecieron en la UCI, si requirieron ventilación mecánica o si

REPORTE BREVE N° 06 Versión 3
USO DE INTERFERON PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

fueron víctimas de alguna complicación importante o evento adverso grave) por lo que no se tiene certeza acerca de los resultados publicados por los autores.

Finalmente, el ECA realizado por Esquivel et al. que aún no ha pasado por un proceso de revisión por pares, comparó un régimen que incluía la administración de dos tipos de interferones frente a otro régimen en el cual se administraba solo un tipo de interferón. No se reportaron diferencias en cuanto a mortalidad, severidad de la enfermedad, alta y eventos adversos. Es de notar, sin embargo, que este estudio presentó un importante sesgo de selección al tener una alta pérdida en el seguimiento ya que no se consideró en el análisis a 26% de los pacientes asignados al grupo de intervención y al 13% de los pacientes asignados al grupo control.

De este modo, se puede ver que los resultados reportados por los tres ECAs incluidos en el presente reporte breve no alcanzan a sustentar técnicamente una recomendación en favor del uso de interferón, sino que, por el contrario, se genera incertidumbre acerca del balance riesgo beneficio de esta droga haciéndose imperativo restringir su uso únicamente a ensayos clínicos de metodología robusta que permitan adecuadamente evaluar la eficacia y seguridad de este fármaco.

Los dos estudios observacionales incluidos en este documento presentaron resultados discordantes. Por un lado, Estébanez et al. no reportaron diferencias significativas en la ocurrencia de mortalidad hospitalaria entre pacientes que recibieron interferón y pacientes que no los recibieron. Por otro lado, Pereda et al. reportaron que el uso de interferón aumenta la sobrevivencia y disminuye la ocurrencia de fatalidad en pacientes con COVID-19. Sin embargo, Pereda et al. solo realizaron el análisis en el 21% de toda la población de estudio incluida, generando un importante sesgo de selección que hace que los resultados sean no interpretables y consecuentemente de utilidad desconocida para la toma de decisiones. Por otro lado, en ambos estudios observacionales se observó, dada la naturaleza del diseño, desbalances estadísticamente significativos en las características basales o pronósticas de los grupos de estudio condicionando que no pueda atribuirse causalidad al uso de interferón.

De este modo, se puede apreciar la evidencia proveniente de estudios primarios es de baja calidad debido a los altos riesgos de sesgo que comprometen su validez interna y disminuyen la confianza los resultados correspondientes a desenlaces de relevancia clínica para el paciente. En consecuencia, se puede afirmar que, a la fecha, no se cuenta con sustento científico derivado de estudios clínicos de buena calidad en el que pueda apoyarse una recomendación en favor del uso de interferón como tratamiento para pacientes con COVID-19. En línea con ello, organismos internacionales como la OMS y el NIH de los Estados Unidos han recomendado claramente no utilizar este fármaco fuera del contexto de un ensayo clínico.

REPORTE BREVE N° 06 Versión 3
USO DE INTERFERON PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

CONCLUSIONES

La actual pandemia de COVID-19 conlleva a explorar intervenciones sanitarias con potencial terapéutico a fin de mitigar la ocurrencia de desenlaces desfavorables para los pacientes que padecen de esta enfermedad. Como parte del grupo de potenciales tratamientos propuestos, se ha propuesto la hipótesis que el interferón, una droga utilizada en patologías neoplásicas y virales, podría tener un impacto clínico en el curso de la infección por SARS-Cov-2. De este modo, el IETSI ha comisionado la realización del presente reporte breve a fin de evaluar el perfil de eficacia y seguridad de esta droga.

A la fecha (dos de agosto del 2020), la evidencia disponible proveniente de estudios clínicos realizados en el contexto de la actual pandemia consiste en tres ensayos clínicos aleatorizados con severas limitaciones metodológicas y dos estudios observacionales de baja calidad. De los resultados reportados en los estudios incluidos se puede concluir que existe incertidumbre acerca del balance riesgo beneficio del uso de interferón lo cual no permite sustentar una recomendación a favor del uso de esta droga pues el beneficio que conferiría es incierto, prevaleciendo la precaución ante los posibles eventos adversos, los cuales son ya conocidos y han sido reportados ampliamente en la literatura. Por ello, y en línea con las recomendaciones emitidas por organismos internacionales, el IETSI no recomienda el uso de interferón como tratamiento o profilaxis para pacientes con COVID-19, fuera de un contexto de ensayo clínico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Al-Tawfiq, Jaffar A., Hisham Momattin, Jean Dib, y Ziad A. Memish. 2014. «Ribavirin and Interferon Therapy in Patients Infected with the Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus: An Observational Study». *International Journal of Infectious Diseases: IJID: Official Publication of the International Society for Infectious Diseases* 20 (marzo): 42-46. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2013.12.003>.

Arabi, Yaseen M., Sarah Shalhoub, Yasser Mandourah, Fahad Al-Hameed, Awad Al-Omari, Eman Al Qasim, Jesna Jose, et al. 2020. «Ribavirin and Interferon Therapy for Critically Ill Patients With Middle East Respiratory Syndrome: A Multicenter Observational Study». *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* 70 (9): 1837-44. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz544>.

Chu, C, V Cheng, I Hung, M Wong, K Chan, K Chan, R Kao, et al. 2004. «Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings». *Thorax* 59 (3): 252-56. <https://doi.org/10.1136/thorax.2003.012658>.

Davoudi-Monfared, Effat, Hamid Rahmani, Hossein Khalili, Mahboubeh Hajiabdolbaghi, Mohamadreza Salehi, Ladan Abbasian, Hossein Kazemzadeh, y Mir Saeed Yekaninejad. 2020. «Efficacy and Safety of Interferon β -1a in Treatment of Severe COVID-19: A Randomized Clinical Trial». *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, julio. <https://doi.org/10.1128/AAC.01061-20>.

Esquivel-Moynelo Idelsis, Perez-Escribano Jesus, Duncan-Robert Yaquelin, Vazquez-Blonquist Dania, Bequet-Romero Monica, Baez-Rodriguez Lisandra, Castro-Rios Jesus, et al. 2020. «Effect and Safety of Combination of Interferon Alpha-2b and Gamma or Interferon Alpha-2b for Negativization of SARS-CoV-2 Viral RNA. Preliminary Results of a Randomized Controlled Clinical Trial.» *MedRxiv*, agosto, 2020.07.29.20164251. <https://doi.org/10.1101/2020.07.29.20164251>.

Estebanez, Miriam, German Ramirez-Olivencia, Tatiana Mata, David Marti, Carlos Gutierrez, Begona De Dios, Maria Dolores Herrero, et al. 2020. «Clinical Evaluation of IFN Beta1b in COVID-19 Pneumonia: A Retrospective Study». *MedRxiv*, mayo, 2020.05.15.20084293. <https://doi.org/10.1101/2020.05.15.20084293>.

Hung, Ivan Fan-Ngai, Kwok-Cheung Lung, Eugene Yuk-Keung Tso, Raymond Liu, Tom Wai-Hin Chung, Man-Yee Chu, Yuk-Yung Ng, et al. 2020. «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* 395 (10238): 1695-1704. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31042-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31042-4).

NIH, National Institutes of Health. 2020. «Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines Last Updated: July 30, 2020». En . <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>.

Omrani, Ali S., Mustafa M. Saad, Kamran Baig, Abdelkarim Bahloul, Mohammed Abdul-Matin, Amal Y. Alaidaroots, Ghaleb A. Almakhlafi, Mohammed M. Albarrak, Ziad A. Memish, y Ali M. Albarrak. 2014. «Ribavirin and Interferon Alfa-2a for Severe Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Infection: A Retrospective Cohort Study». *The Lancet. Infectious Diseases* 14 (11): 1090-95. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70920-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70920-X).

OMS, Organización Mundial de la Salud. 2020. «Clinical management of COVID-19: interim guidance». En . <https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-covid-19>.

Pereda, Ricardo, Daniel Gonzalez, Hubert Rivero, Juan Rivero, Albadio Perez, Lizet del Rosario Lopez, Natacha Mezquia, Rafael Venegas, Julio Betancourt, y Rodolfo Dominguez. 2020. «Therapeutic Effectiveness of Interferon-Alpha2b against COVID-19: The Cuban Experience». *MedRxiv*, junio, 2020.05.29.20109199. <https://doi.org/10.1101/2020.05.29.20109199>.

Shalhoub, Sarah, Fayssal Farahat, Abdullah Al-Jiffri, Raed Simhairi, Omar Shamma, Nauman Siddiqi, y Adnan Mushtaq. 2015. «IFN-A2a or IFN-B1a in Combination with

REPORTE BREVE N° 06 Versión 3
USO DE INTERFERON PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

Ribavirin to Treat Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Pneumonia: A Retrospective Study». *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 70 (7): 2129-32. <https://doi.org/10.1093/jac/dkv085>.

Zhou, Qiong, Virginia Chen, Casey P. Shannon, Xiao-Shan Wei, Xuan Xiang, Xu Wang, Zi-Hao Wang, Scott J. Tebbutt, Tobias R. Kollmann, y Eleanor N. Fish. 2020. «Interferon-A2b Treatment for COVID-19». *Frontiers in Immunology* 11. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01061>.

ANEXO 1

Estrategias de búsqueda utilizadas.

PubMed

"Wuhan seafood market pneumonia virus"[tiab] OR "Wuhan coronavirus"[tiab] OR "spike glycoprotein, COVID-19 virus"[Supplementary Concept] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept] OR "COVID-19"[Supplementary Concept] OR "COVID-19"[tiab] OR COVID19[tiab] OR "2019-nCoV"[tiab] OR "SARS-CoV-2"[tiab] OR "SARS-CoV2"[tiab] OR "2019 novel coronavirus"[tiab] OR "coronavirus disease 2019"[tiab] OR "coronavirus disease-19"[tiab] OR (pneumonia[tiab] AND Wuhan[tiab] AND 2019[tiab]) OR (coronavirus[tiab] AND 2019[tiab])) AND (((("Interferon Type I"[Mesh]) OR ("interferon"[Title/Abstract]) OR (IFN[Title/Abstract]))

MedRxiv/BioRxiv

"(interferon OR IFN) AND (covid-19 OR covid OR SARS-COV-2 OR severe acute respiratory syndrome coronavirus)"

REPORTE BREVE N° 06 Versión 3
USO DE INTERFERON PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

ACTUALIZACIÓN AL 26 DE MARZO DEL 2020 (version 1 y 2)

Al momento se tienen propuestas de tratamiento para el COVID-19, en las que se incluye el uso de interferón (Lu 2020; Li and De Clercq 2020). Dentro del espectro de los medicamentos catalogados como interferón (IFN) tenemos IFN alfa o IFN alfa pegilado, IFN alfa 2a, IFN alfa 2b, IFN beta, IFN beta 1a, IFN beta 1b, e IFN gamma (Friedman 2008).

De manera anecdótica, ante los brotes de MERS y SARS producidos en años previos, se investigó el uso de IFN como medida terapéutica (Sainz et al. 2004; Scagnolari et al. 2004). Sin embargo, dichos estudios corresponden a estudios in-vitro. En el estudio in vitro de Sainz y col. 2004 (Sainz et al. 2004), se encontró que sinérgicamente IFN beta e IFN gamma inhiben el crecimiento de los cultivos en placa del SARS-CoV, virus que causó el brote del 2003 en China; en el estudio in vitro de Scagnolari y col. 2005 (Scagnolari et al. 2004), se encontró que los IFN presentaban capacidad para inhibir el crecimiento en placa del SARS-CoV (principalmente de IFN beta e IFN gamma).

Por otra parte, en una revisión sistemática de Morra y col 2018 (Morra et al. 2018), donde se estudió el uso de IFN para el tratamiento de MERS-CoV, responsable del brote en Arabia Saudita en el 2012, en sus diferentes presentaciones (incluyendo IFN alfa-2a, IFN alfa-2b, e IFN beta-1a) en combinación con ribavirina, se encontró que no hubo diferencias significativas en desenlaces clínicos cuando se le comparó con otra terapia de soporte. Se observó que se suele utilizar IFN (IFN alfa-2a, IFN alfa-2b, e IFN beta-1a) en combinación con ribavirina. En otro estudio tipo revisión sistemática de Momattin y col. 2019 (Momattin, Al-Ali, and Al-Tawfiq 2019), encontraron que no existe consenso para el tratamiento de MERS-CoV pues los estudios fueron heterogéneos y los resultados no concluyentes. En dicho estudio se utilizó IFN 1b en combinación con ribavirina.

Debemos resaltar que existe una escasez de evidencia respecto al uso de interferón en COVID19, y la mayoría de la evidencia proviene de estudios in-vitro. Al respecto se ha identificado y revisado los siguientes documentos:

GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

Chan y col. (2020) COVID-19: An Update on the Epidemiological, Clinical, Preventive and Therapeutic Evidence and Guidelines of Integrative Chinese–Western Medicine for the Management of 2019 Novel Coronavirus Disease (Chan, Wong, and Tang 2020).

La Guía de Medicina Integrativa de China Oriental para el manejo del nuevo coronavirus 2019, provee de información clínica y epidemiológica sobre el COVID 19. Dentro de las alternativas terapéuticas que se encuentran en investigación, menciona al interferón y la evidencia que proviene de estudios de ciencias básicas que encontraron que este medicamento puede frenar la replicación in-vitro del SARS-CoV (Sainz y col. 2004) (Scagnolari y col. 2005). El estudio de Sainz y col. del 2014 encontró que sinérgicamente

REPORTE BREVE N° 06 Versión 3
USO DE INTERFERON PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

IFN beta e IFN gamma inhiben el crecimiento de los cultivos en placa del SARS-CoV. El estudio de Scagnolari y col. del 2005, encontró que los IFN presentaban capacidad para inhibir el crecimiento en placa del SARS-CoV (principalmente de IFN beta e IFN gamma). La GPC no presenta recomendaciones respecto al uso de IFN (en ninguna presentación), solo indica que se encuentra en etapa experimental para el uso de pacientes con COVID-19.

National Health Commission & State Administration of Traditional Chinese Medicine. Guidelines for the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Novel Coronavirus-induced Pneumonia. 6ta edición (Artículo en chino) (National Health Commission & State Administration of Traditional Chinese Medicine 2020).

La guía japonesa indica que el IFN-alfa es un agente antiviral que puede ser una opción de tratamiento para COVID19. La indicación es administrar IFN-alfa inhalada a una dosis de 5 millones de unidades diluido en 2 mL de agua estéril (en nebulización), en adultos, dos veces al día, durante 10 días como máximo. También se puede administrar en combinación con otros antivirales como ribavirina (500mg 2 o 3 veces al día) + IFN/alfa o lopinavir por vía endovenosa, durante 10 días como máximo. No se muestra la fuente de donde se obtiene la evidencia para recomendar el uso de IFN.

ESTUDIO SERIE DE CASOS

Wan y col. (2020) Clinical Features and Treatment of COVID-19 Patients in Northeast Chongqing (Wan et al. 2020).

Estudio tipo serie de casos realizado en China donde se administró antivirales como IFN mas lopinavir/ritonavir a 135 (100%) pacientes hospitalizados con diagnóstico de COVID19. Algunos pacientes recibieron antibióticos (n=59 pacientes, 43.7%), corticoides (n= 36 pacientes, 26.7%) y medicina tradicional china (n=124pacientes, 91.8%). Según su gravedad, los pacientes fueron clasificados en 2 grupos, enfermedad severa (n=40 pacientes, 29.6%) y leve (n=95 pacientes, 70.4%). La mediana de edad fue 47 años (IQR= 36-55), siendo la mayoría varones (n=72 pacientes, 53.3%). Se encontró que el 15.6% (n=21) de pacientes hizo ARDS (síndrome de distress respiratorio agudo), 7.4% (n=10) hizo falla cardiaca, 3.7% (n=5) hizo falla renal aguda, 5.1% (n=7) hizo alguna infección secundaria y <1% (n=1) presentó shock. Alrededor del mes de seguimiento, 11.1% (n=15) de pacientes fueron dados de alta, y 1 paciente falleció. La tasa de mortalidad a los 28 días de seguimiento fue de 2.5%. Se encontró que mayor cantidad de pacientes con COVID19 severa recibieron tratamiento con [IFN + lopinavir/ritonavir + antibióticos] comparado con los pacientes con COVID19 leve (35 vs 24, p<0.0001). De la misma manera el grupo con enfermedad severa recibió más tratamiento con [IFN + lopinavir/ritonavir + corticoides] que el grupo con enfermedad leve (21 vs 15, p<0.0001). Debido a que todos los pacientes del estudio recibieron IFN en combinación con lopinavir/ritonavir, no se puede discriminar si su efecto es favorable o no para pacientes con COVID19. Al momento, este estudio es uno de los primeros

REPORTE BREVE N° 06 Versión 3
USO DE INTERFERON PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

reportes de caso que incluye más cantidad de pacientes con COVID19. Constituye un aporte a la literatura científica sobre el manejo de pacientes con COVID19, sin embargo, aun no existe un tratamiento específico para esta enfermedad. Lo que se presenta aquí es la experiencia de manejo de pacientes, quienes recibieron múltiples esquemas de tratamiento incluido el IFN. Por tanto, no podemos concluir que los resultados encontrados se deben al uso de IFN. Además, la metodología de una serie de casos no es la ideal para establecer que los pacientes mejoraron por el uso de IFN. Es necesario realizar ensayos clínicos para determinar como influye el IFN en el manejo clínico de pacientes con COVID19.

ENSAYOS CLÍNICOS EN CURSO O NO PUBLICADOS REGISTRADOS EN CLINICALTRIALS.GOV

Tras la búsqueda en la página web www.clinicaltrials.gov se identificaron los siguientes ensayos clínicos:

- Ensayo clínico no publicado, en fase de reclutamiento de pacientes. NCT04254874 Abidol hydrochloride vs Abidol Hydrochloride combinado con atomización de Interferón PegIFN- α -2b, fase 4, en pacientes con neumonía viral COVID19. Patrocinador Tongji Hospital. A ser realizado en Wuhan, Hubei, China. Fecha estimada de término de estudio: 1ero de julio del 2020.
- Ensayo clínico no publicado, aún no inicia fase de reclutamiento de pacientes NCT04293887. Uso de interferón alfa-1b en pacientes con infección por COVID19, fase 1, patrocinador Tongji Hospital. Fecha estimada de término de estudio: 30 de junio del 2020.
- Ensayo clínico no publicado, aún no inicia reclutamiento de pacientes. NCT04275388. Inyección de Xiyanning vs Lopinavir / ritonavir, nebulización de interferon alfa, no aplica fase, en pacientes con neumonía viral COVID19. Patrocinador Jiangxi Qingfeng Pharmaceutical Co. Ltd. Fecha estimada de término de estudio: 14 de diciembre del 2021.
- Ensayo clínico no publicado, en fase de reclutamiento de pacientes NCT04276688. Lopinavir/ritonavir, ribavirina e interferón beta-1b, fase 2, patrocinador The University of Hong Kong. Fecha estimada de término de estudio: 31 de julio del 2022.

EXPERIENCIA RECOGIDA DE HOSPITALES EN EL MUNDO.

Debido a que la enfermedad por COVID19 inició en diciembre del 2019, algunos hospitales han recomendado el uso de IFN bajo las siguientes modalidades:

Combinación de tratamientos que incluyen:

España (Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria al 18 de marzo 2020): (Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria 2020).

- (i) Lopinavir/ritonavir (400mg/100 mg cada 12 horas) + IFN beta-1b (0,25 mg por vía subcutánea cada 48 horas)

REPORTE BREVE N° 06 Versión 3
USO DE INTERFERON PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

- (ii) Lopinavir/ritonavir (400mg/100 mg cada 12 horas) + **IFN alfa-2b nebulizada** administrada en habitación a presión negativa

Se utiliza hasta que caiga la fiebre y no más de 14 días.

Estados Unidos (Guía de manejo de COVID19 del Massachusetts Medical Hospital al 17 de marzo 2020): (Massachusetts General Hospital 2020).

- (i) IFN beta-1b (dosis aún no determinada) + lopinavir/ritonavir (400/100 mg dos veces al día durante 10 días +/- hidroxyclorequina (400 mg dos veces al día durante 2 días, luego 400 mg al día durante la hospitalización, hasta 5 días); para pacientes con enfermedad progresiva o refractaria a otros tratamientos para COVID19 y en pacientes que se encuentren en la UCI.
- (ii) No recomiendan el uso de ribavirina como medicamento a utilizar en pacientes con COVID19.

(*) IFN beta-1b no tiene indicación de etiqueta para uso en pacientes con COVID19, es un inmunomodulador, la dosis puede individualizarse según el compromiso clínico del paciente. Dentro de los EA se encuentran depresión, reacción cutánea en el lugar de la inyección del fármaco, puede presentar síntomas gripales.

CONCLUSIONES

1. A la fecha, 24 de marzo del 2020, aun no se encuentran ensayos clínicos publicados con resultados de eficacia y seguridad respecto al uso del IFN en pacientes con COVID19, infectadas con el virus SARS-CoV-2.
2. Como hecho anecdótico se toma la experiencia de uso de IFN en infecciones causadas por los virus SARS-CoV y MERS-CoV en años previos, los cuales comparten parte importante de su componente genético con el SARS-CoV-2. Encontramos resultados en estudios in-vitro donde el IFN mostró cierta capacidad de inhibir el crecimiento de los virus mencionados.
3. Las recomendaciones de la GPC de Chan y col. (2020), se basa en estudios in-vitro realizados en el 2004 (Sainz et al. 2004; Scagnolari et al. 2004). La guía de Chan y col. (2020) indica que el uso de IFN en cualquiera de sus presentaciones no se encuentra recomendado para pacientes con infección por COVID-19 y su uso solo es experimental. Por otro lado, la GPC de National Health Commission & State Administration of Traditional Chinese Medicine recomienda incluir el uso de IFN-alfa pero no menciona la fuente de donde se obtiene la evidencia para recomendar el uso de IFN.
4. Encontramos una serie de casos en China (Wan et al. 2020) con 135 pacientes con COVID19 a quienes se le administró IFN más lopinavir/ritonavir, en combinación con antibióticos y corticoides. Alrededor del mes de seguimiento, 11.1% (n=15) de pacientes fueron dados de alta, la tasa de mortalidad a los 28 días de seguimiento fue de 2.5%. Este estudio constituye un primer aporte a la literatura científica sobre el manejo de pacientes con COVID19. Debido a que todos los pacientes del estudio recibieron IFN en combinación con lopinavir/ritonavir, no se puede discriminar si el efecto del IFN es favorable o no

- para pacientes con COVID19. Es necesario realizar ensayos clínicos para determinar cómo influye el IFN en el manejo clínico de pacientes con COVID19.
5. Encontramos que se están llevando a cabo varios ensayos clínicos (EC) respecto al uso de IFN para pacientes con COVID19. Los ensayos clínicos más próximos para finalizar son en julio del 2020.
 6. La intervención de interés en la experiencia en hospitales (Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria 2020) (Massachusetts General Hospital 2020), por lo general, es dual. Es decir, combina la acción de un tipo de IFN junto a otro antiviral, que por lo general es ribavirina. Otros tipos de antivirales con los cuales se combina al IFN son los esteroides, lopinavir/ritonavir, o micofenolato mofetil.
 7. Encontramos guías de sociedades/hospitales internacionales donde actualmente tienen picos muy altos de pacientes con COVID19. Dichas guías incluyen en su algoritmo terapéutico al IFN en diferentes formas (IFN alfa-2b nebulizada e IFN beta-1b inyectable). Sin embargo, no existe ningún ensayo clínico a la fecha que respalde su uso, salvo la experiencia de manejo de pacientes en China. Por ello, son necesarios los resultados de los ensayos clínicos en curso.
 8. Por lo expuesto, al momento, no se encuentra que IFN en ninguna de sus presentaciones (IFN alfa o IFN alfa pegilado, IFN alfa 2a, IFN alfa 2b, IFN beta, IFN beta 1a, IFN beta 1b, o IFN gamma), tenga evidencia clínica que respalde una recomendación a favor como una alternativa de tratamiento para pacientes con COVID19. Se necesita de los resultados de los EC que se están realizando para conocer tanto su eficacia como su seguridad en pacientes con COVID19.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Chan, Kam Wa, Vivian Taam Wong, and Sydney Chi Wai Tang. 2020. "COVID-19: An Update on the Epidemiological, Clinical, Preventive and Therapeutic Evidence and Guidelines of Integrative Chinese-Western Medicine for the Management of 2019 Novel Coronavirus Disease." *The American Journal of Chinese Medicine*, March, 1–26. <https://doi.org/10.1142/S0192415X20500378>.
- Friedman, Robert M. 2008. "Clinical Uses of Interferons." *British Journal of Clinical Pharmacology* 65 (2): 158–62. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2007.03055.x>.
- Li, Guangdi, and Erik De Clercq. 2020. "Therapeutic Options for the 2019 Novel Coronavirus (2019-NCoV)." *Nature Reviews. Drug Discovery* 19 (3): 149–50. <https://doi.org/10.1038/d41573-020-00016-0>.
- Lu, Hongzhou. 2020. "Drug Treatment Options for the 2019-New Coronavirus (2019-NCoV)." *Bioscience Trends* 14 (1): 69–71. <https://doi.org/10.5582/bst.2020.01020>.
- Massachusetts General Hospital. 2020. "COVID-19 Treatment Guidance Version 1.0."
- Momattin, Hisham, Anfal Y. Al-Ali, and Jaffar A. Al-Tawfiq. 2019. "A Systematic Review of Therapeutic Agents for the Treatment of the Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV)." *Travel Medicine and Infectious Disease* 30 (August): 9–18. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2019.06.012>.
- Morra, Mostafa Ebraheem, Le Van Thanh, Mohamed Gomaa Kamel, Ahmed Abdelmotaleb Ghazy, Ahmed M.A. Altibi, Lu Minh Dat, Tran Ngoc Xuan Thy, et al.

2018. "Clinical Outcomes of Current Medical Approaches for Middle East Respiratory Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Reviews in Medical Virology* 28 (3): e1977. <https://doi.org/10.1002/rmv.1977>.
- National Health Commission & State Administration of Traditional Chinese Medicine. 2020. "Diagnosis and Treatment Protocol for Novel Coronavirus Pneumonia (Trial Version 7)." <https://www.chinalawtranslate.com/wp-content/uploads/2020/03/Who-translation.pdf>.
- Sainz, Bruno, Eric C. Mossel, C. J. Peters, and Robert F. Garry. 2004. "Interferon-Beta and Interferon-Gamma Synergistically Inhibit the Replication of Severe Acute Respiratory Syndrome-Associated Coronavirus (SARS-CoV)." *Virology* 329 (1): 11–17. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2004.08.011>.
- Scagnolari, Carolina, Elisa Vicenzi, Francesca Bellomi, Maria Giuseppina Stillitano, Debora Pinna, Guido Poli, Massimo Clementi, Ferdinando Dianzani, and Guido Antonelli. 2004. "Increased Sensitivity of SARS-Coronavirus to a Combination of Human Type I and Type II Interferons." *Antiviral Therapy* 9 (6): 1003–11.
- Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. 2020. "PROCEDIMIENTOS DE FARMACIA HOSPITALARIA PARA LA GESTIÓN DEL TRATAMIENTO CON ANTIVIRALES EN LA ENFERMEDAD POR EL NUEVO CORONAVIRUS SARS-CoV-2 (COVID-19)." https://www.sefh.es/fichadjuntos/200316Procedimientos_SEFH_COVID_19.pdf.
- Wan, Suxin, Yi Xiang, Wei Fang, Yu Zheng, Boqun Li, Yanjun Hu, Chunhui Lang, et al. 2020. "Clinical Features and Treatment of COVID-19 Patients in Northeast Chongqing." *Journal of Medical Virology*, March. <https://doi.org/10.1002/jmv.25783>.