

Eficacia y seguridad del Baricitinib en pacientes adultos hospitalizados con COVID-19

Nota Técnica



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA

NOTA TÉCNICA COVID-19 N° 012-2022: Eficacia y seguridad de Baricitinib en pacientes adultos hospitalizados con COVID-19

POBLACIÓN: Pacientes adultos hospitalizados con COVID-19

TECNOLOGÍA: Baricitinib

PROPÓSITO: Tratamiento

FECHA: 11 de febrero de 2022

ANTECEDENTES

- Este informe se efectúa en atención a la solicitud de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas de Salud Pública del Ministerio de Salud.
- El objetivo es sintetizar la evidencia científica publicada respecto a la eficacia y seguridad de Baricitinib en el tratamiento de pacientes adultos hospitalizados con COVID-19.

ANÁLISIS

MÉTODOS

1. Formulación de pregunta PICO

¿En pacientes adultos hospitalizados con COVID-19, la administración de Baricitinib es efectiva y segura en comparación a no administrarlo?

Población	Pacientes adultos hospitalizados con COVID-19, incluye: <ul style="list-style-type: none">- COVID-19 moderado- COVID-19 severo- COVID-19 crítico
Exposición	<ul style="list-style-type: none">- Baricitinib
Comparación	<ul style="list-style-type: none">- Placebo o no administrarlo- Tratamiento estándar
Desenlaces	Eficacia: <ul style="list-style-type: none">- Mortalidad- Necesidad de ventilación mecánica Seguridad: <ul style="list-style-type: none">- Eventos adversos- Eventos adversos serios

2. Criterios de elegibilidad

Los criterios de selección de los estudios fueron los siguientes:

- Revisiones sistemáticas (RS), revisiones rápidas (RR), ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que reporten resultados para al menos uno de los desenlaces.
- Estudios publicados en idioma inglés y español.
- Se excluyeron cartas al editor, revisiones narrativas, estudios preclínicos (estudios in vitro o en modelos animales) y artículos de opinión.

3. Métodos para la búsqueda e identificación de la evidencia

Para la identificación de las revisiones sistemáticas se efectuó una búsqueda manual en la plataforma de COVID-END disponible en <https://www.mcmasterforum.org/networks/covid-end>, recuperándose dos revisiones sistemáticas vivas:

- Revisión sistemática de COVID-NMA Consortium disponible en <https://covid-nma.com/> actualizada al 21 de enero de 2022.
- Revisión Rápida de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), versión del 26 de enero de 2022, disponible en <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52719>

Para recuperar ensayos clínicos aleatorizados que no hubieran sido incluidos en las revisiones antes señaladas, se efectuó una búsqueda manual en la Plataforma Living Overview of the Evidence (L-OVE) de la Fundación Epistemonikos. Se realizó además una búsqueda en las páginas web

oficiales de agencias reguladoras de Medicamentos como la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA) de Estados Unidos, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), y la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) de Perú.

Las búsquedas fueron realizadas el 27 de enero del 2022.

Este informe constituye un reporte breve, la selección y extracción de los datos fueron realizadas por dos revisores.

Para la síntesis de los datos, evaluación de riesgo de sesgo y la evaluación de la certeza de la evidencia según metodología GRADE, se consideró la información proporcionada por la RS o RR con mejor puntaje de AMSTAR según la evaluación del COVID-END. De no estar disponible, se construyeron las tablas de resumen de hallazgos mediante el aplicativo GRADEpro disponible en <https://www.grade.pro/>.

Se obtuvo información de las agencias reguladoras de medicamentos, respecto a las indicaciones autorizadas para el COVID-19.

RESULTADOS

1. Información disponible en las páginas web de las agencias reguladoras de Medicamentos.

El baricitinib es un inmunosupresor (un medicamento que reduce la actividad del sistema inmunitario). Actúa bloqueando la acción de unas enzimas denominadas «cinasas Janus». Estas enzimas desempeñan un papel importante en los procesos de inflamación y deterioro que se produce en la artritis reumatoide y en la dermatitis atópica. Al bloquear las enzimas, el baricitinib reduce la inflamación en las articulaciones y la piel y otros síntomas de estas enfermedades (1). Está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (2).

La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA), el 20 de noviembre de 2021 emitió una Autorización de Uso de Emergencia (EUA) para permitir el uso de baricitinib para el tratamiento del COVID-19 en adultos y pacientes pediátricos hospitalizados de 2 años de edad o mayores que requieren oxígeno suplementario, ventilación mecánica u oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) (3).

En el país, el uso de Baricitinib (Olumiant 2mg y 4mg) está autorizado para el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a severa en pacientes adultos con respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, se puede utilizar en monoterapia o en combinación con metotrexato (4).

2. Estudios identificados

Las dos revisiones identificadas incluyeron a 3 ensayos clínicos aleatorizados. La RS viva efectuada por COVID-NMA (5) fue seleccionada, ya que obtuvo una mejor puntuación con la herramienta AMSTAR (10/11) en comparación a la RR de OPS (7/11), según la evaluación de COVID-END (6).

Se identificaron 3 artículos, dos de ellos publicados y uno disponible como pre-print (manuscrito sin revisión por pares). Los resultados de un ensayo clínico fueron reportados en 2 publicaciones respecto a la eficacia y seguridad de la administración del Baricitinib en adición al tratamiento estándar versus placebo más tratamiento estándar (7,8). Por otro lado, un ensayo clínico reportó resultados para la evaluación del tratamiento combinado del Baricitinib y el antiviral remdesivir versus placebo más remdesivir (9), además de que ambos brazos recibieron el tratamiento estándar disponible.

Marconi et al.(7), reportó los resultados de un ensayo clínico de fase 3 aleatorizado doble ciego y controlado con placebo (COV-BARRIER), realizado en 12 países como Brasil, Estados Unidos, México, Argentina, España, Italia, Alemania, Reino Unido, Rusia, India, Japón, Corea del Sur, donde

los participantes fueron aleatorizados a Baricitinib 4mg ó placebo. Este estudio enroló a 1525 adultos hospitalizados con infección por SARS-CoV-2 confirmada que tenían evidencia de neumonía o COVID-19 activo y sintomático, asimismo, tenían al menos un marcador inflamatorio elevado (proteína C reactiva, dímero D, lactato deshidrogenasa o ferritina). El enrolamiento se realizó entre el 8 de mayo de 2020 hasta el 1 de julio de 2020. Las características basales fueron similares entre ambos grupos, con una edad promedio de 55 años y una duración de enfermedad ≥ 7 días en el 83% de los participantes. Al momento de la aleatorización, el 24% de los participantes estaba en ventilación no invasiva u oxígeno de alto flujo, el 63% con oxigenoterapia convencional y el 12 % no requería oxigenoterapia. El 79% de los pacientes aleatorizados estaban recibiendo corticoides y un 19% recibía tratamiento con remdesivir.

Ely et al. (8), corresponde a un reporte de resultados para una cohorte adicional enrolada en el ensayo clínico antes descrito por Marconi et al., luego de una enmienda efectuada al protocolo (COV-BARRIER) para enrolar a pacientes con COVID-19 en ventilación mecánica invasiva (VMI) u oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO). Los participantes fueron enrolados de 4 países: México, Brasil, Argentina y Estados Unidos y fueron aleatorizados a Baricitinib 4mg o Placebo. Se trató de adultos hospitalizados con infección por SARS-CoV-2 confirmada que utilizaban VMI o ECMO al inicio del estudio y en la aleatorización tenían evidencia de neumonía o COVID-19 activo, asimismo, tenían al menos un marcador inflamatorio elevado (proteína C reactiva, dímero D, lactato deshidrogenasa o ferritina). El enrolamiento se realizó entre el 23 diciembre 2020 al 10 abril de 2021. Las características basales fueron similares entre ambos grupos, con una edad promedio de 58 años. El 94% de los participantes tenía un tiempo de enfermedad ≥ 7 días.

Ambos reportes proporcionan resultados para los siguientes desenlaces previstos: mortalidad por cualquier causa a los 28 y 60 días, proporción de participantes que presentan algún evento adverso y proporción de participantes con algún evento adverso serio, evaluados hasta los 28 días luego de la aleatorización. Adicionalmente, la información para el desenlace de progresión a VMI u ECMO (según escala NIAID, puntuación 7) o la muerte (escala NIAID, puntuación 8) a los 28 días fue obtenida de Marconi et al. La escala ordinal NIAID contiene 8 categorías:

Tabla 1. Escala ordinal utilizada por los estudios identificados

Puntaje	Valoración
8	Muerte
7	Hospitalizado, recibiendo ventilación mecánica invasiva u oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO);
6	Hospitalizado, recibiendo ventilación no invasiva o uso de dispositivos de oxígeno de alto flujo;
5	Hospitalizado, que requiere oxígeno suplementario convencional
4	Hospitalizado, que no requiere oxígeno suplementario, pero requiere atención médica continua (COVID-19 u otras afecciones médicas)
3	Hospitalizado, que no requiere oxígeno suplementario y ya no requiere atención médica continua (se usa si la hospitalización se extendió por razones de control de infecciones)
2	No hospitalizado, limitación de actividades y/o requerimiento de oxígeno en el hogar
1	No hospitalizado, sin limitaciones de actividades

Los datos extraídos se efectuaron considerando un análisis por intención a tratar.

Kalil et al.(9), reportó los resultados de un ECA doble ciego y controlado con placebo donde se comparó la eficacia y seguridad del uso de baricitinib más remdesivir en comparación a placebo de baricitinib más remdesivir, ambos brazos recibieron además el tratamiento estándar que estuvo disponible durante el periodo de ejecución del estudio. Participaron 1033 pacientes de Estados Unidos, Singapur, Corea del Sur, México, Japón, España, Reino Unido y Dinamarca. El enrolamiento se realizó entre el 8 de mayo de 2020 hasta el 1 de julio de 2020. Las características basales fueron similares entre ambos grupos, con una edad promedio de 55 años, y una mediana de 8 días desde el inicio de los síntomas. Al momento de la aleatorización el 11% estaba en ventilación mecánica invasiva o ECMO,

el 55% recibía oxigenoterapia convencional (bajo flujo), el 21% recibía ventilación no invasiva, el 14% no requirió oxigenoterapia y sólo el 12% de los pacientes aleatorizados estaban recibiendo corticoides. Este estudio reporta resultados para todos los desenlaces previstos, incluyendo los eventos reportados hasta los 28 días luego de la aleatorización.

Las características de los estudios identificados se resumen en la Tabla 2.

Tabla 2. Características de los estudios identificados

Autor y año	Marconi 2021	Ely 2021	Kalil 2021
Tipo	Revisado por pares	Pre print	Revisado por pares
Diseño / Registro	ECA doble ciego fase 3 NCT 04421027	ECA doble ciego fase 3 (enmienda al protocolo) NCT04421027	ECA doble ciego fase 3 NCT 04401579
Lugar y periodo de enrolamiento	Brasil, Estados Unidos, México, Argentina, España, Italia, Alemania, Reino Unido, Rusia, India, Japón, Corea del Sur 11 de junio 2020 al 15 de enero 2021	México, Brasil, Argentina y Estados Unidos 23 diciembre 2020 al 10 abril de 2021	Estados Unidos, Singapur, Corea del Sur, México, Japón, España, Reino Unido y Dinamarca 8 de mayo de 2020 al 1 julio 2020
Población	N= 1525 Pacientes hospitalizados con COVID-19 moderado a severo. Edad: 57.6 ± 14.1 años ≥65 años: 33% Tiempo desde el inicio de síntomas: <7 días: 17% ≥7 días: 83% Soporte Respiratorio: - Puntaje 4: No requiere oxígeno: 12% - Puntaje 5: Con oxígeno convencional: 63% - Puntaje 6: VNI o CAF: 24% Comorbilidades: - Hipertensión: 48% - Obesidad: 33% - Diabetes (1 y 2): 30% - Enfermedad respiratoria crónica: 5% Exclusiones: Necesidad de VMI, reciben inmunosupresores, han recibido plasma convaleciente o inmunoglobulina EV, neutropenia, linfopenia, AST o ALT > 5 LSN, TFG<30 ml/min/1.73m ²	N=101 Pacientes hospitalizados con COVID-19 crítico (en VMI o ECMO) Edad: 58.6 ± 13.8 años Tiempo desde el inicio de síntomas: <7 días: 6% ≥7 días: 94% Comorbilidades: - Obesidad: 56% - Hipertensión: 55% - Diabetes (1 y 2): 36% - Enfermedad respiratoria crónica: 3% Excluyeron: Reciben inmunosupresores, han recibido plasma convaleciente o inmunoglobulina EV, neutropenia, linfopenia, AST o ALT > 5 LSN, TFG<30 ml/min/1.73m ²	N=1033 Pacientes hospitalizados con COVID-19 moderados a críticos Edad: 55.4 ± 15.7 años ≥65 años: 30% Tiempo desde el inicio de síntomas: ≤8 días: 57% >8 días: 42% Soporte respiratorio: - Puntaje 4: Sin oxígeno: 14% - Puntaje 5: Con oxígeno convencional: 55% - Puntaje 6: VNI o CAF: 21% - Puntaje 7: VMI o ECMO: 11% Comorbilidades: - Obesidad: 56% - HTA: 52% - Diabetes: 38% - Enfermedad respiratoria crónica: 7% Exclusiones: AST o ALT > 5 LSN, TFG<30 ml/min/1.73m ²
Intervención	Baricitinib + tratamiento estándar (n=764) Baricitinib 4 mg/día, VO o por SNG durante 14 días o hasta el alta hospitalaria.	Baricitinib + tratamiento estándar (n=51) Baricitinib 4 mg por SNG o VO, durante 14 días o hasta el alta hospitalaria	Baricitinib + Remdesivir (n=515) - Baricitinib 4 mg/día VO o SNG, durante 14 días o hasta el alta hospitalaria - Remdesivir 200 mg EV (dosis de carga) en el día 1 seguido de 100 mg /día desde el día 2 hasta el día 10 o hasta el alta hospitalaria o la muerte
Comparador	Placebo + tratamiento estándar (n=761)	Placebo + tratamiento estándar (n=50)	Placebo + Remdesivir (n=518) - Remdesivir administrado de forma similar que en el grupo de intervención
Co-intervenciones	Corticoides: 79% Remdesivir: 19%	Corticoides: 86% Remdesivir: 2%	Corticoides: 12%

Autor y año	Marconi 2021	Ely 2021	Kalil 2021
Desenlaces reportados	Mortalidad por cualquier causa (28 y 60 días) Progresión a VMI o muerte (28 días), puntaje 7 y 8 Eventos adversos (28 días) Eventos adversos serios (28 días)	Mortalidad por cualquier causa (28 y 60 días) Eventos adversos (28 días) Eventos adversos serios (28 días)	Mortalidad por cualquier causa (28 días) Progresión a VMI o muerte (15 días), puntaje 7 y 8 Eventos adversos (28 días) Eventos adversos serios (28 días)
Financiamiento	Eli Lilly	Eli Lilly	National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Eli Lilly

AST: aspartato aminotransferasa, ALT: alanina aminotransferasa, CAF: oxígeno a alto flujo, ECA: ensayo clínico aleatorizado, ECMO: oxigenación por membrana extracorpórea, EV: endovenoso, LSN: límite superior normal, SNG: sonda nasogástrica, TFG: tasa de filtración glomerular, VMI: ventilación mecánica invasiva, VNI: ventilación no invasiva, VO: vía oral

3. Baricitinib más tratamiento estándar versus Placebo más tratamiento estándar: Eficacia y seguridad

a. Mortalidad por todas las causas (28 días y 60 días)

El uso de baricitinib en adición al tratamiento estándar probablemente disminuye el riesgo de muerte a los 28 días en comparación a sólo tratamiento estándar: 102 por 1000 participantes murieron en comparación a 159 por 1000 personas; RR 0.64; IC 95%: 0.50 a 0.81; 2 ECA, 1626 participantes; evidencia de certeza moderada. Se disminuyó un nivel debido a riesgo de sesgo serio. Este efecto se mantuvo a los 60 días: 125 por 1000 participantes murieron en comparación a 181 por 1000 personas; RR 0.69; IC 95%: 0.56 a 0.86; 2 ECA, 1626 participantes; evidencia de certeza moderada. Se disminuyó un nivel debido a riesgo de sesgo serio.

b. Progresión a ventilación mecánica invasiva o muerte (puntaje 7 y 8 de la escala NIAID-OS)

Baricitinib en adición al tratamiento estándar podría reducir la necesidad de ventilación mecánica invasiva o la muerte en comparación al tratamiento estándar solo: 137 por 1000 participantes requirieron ventilación mecánica invasiva en comparación a 167 por 1000; RR 0.82; IC 95%: 0.64 a 1.04; 1 ECA, 1525 participantes; evidencia de certeza baja debido a imprecisión muy seria.

c. Eventos adversos

Baricitinib en adición al tratamiento estándar podría no tener un efecto en la incidencia de eventos adversos en comparación a sólo tratamiento estándar: 451 por 1000 participantes experimentaron al menos 1 evento adverso en comparación con 470 por 1000 participantes; RR 0.96; IC 95%: 0.88 a 1.05; 2 ECA, 1626 participantes; evidencia de certeza baja debido a riesgo de sesgo e imprecisión seria.

d. Eventos adversos serios

Baricitinib en adición al tratamiento estándar podría no incrementar la incidencia de eventos adversos serios en comparación a sólo tratamiento estándar: 162 por 1000 participantes experimentaron al menos 1 evento adverso serio en comparación con 210 por 1000 participantes; RR 0.77; IC 95%: 0.64 a 0.94; 2 ECA, 1626 participantes; evidencia de certeza baja.

4. Baricitinib más Remdesivir versus Placebo más Remdesivir: Eficacia y seguridad

a. Mortalidad por todas las causas (28 días)

El baricitinib en adición al remdesivir podría disminuir el riesgo de muerte a los 28 días: 46 por 1000 participantes murieron en comparación a 71 por 1000 personas; RR 0.65; IC 95%: 0.40 a 1.07; 1 ECA, 1033 participantes; evidencia de certeza baja debido a imprecisión muy seria.

b. Progresión a ventilación mecánica invasiva o muerte (puntaje 7 y 8 de la escala NIAID-OS)

El baricitinib en adición al remdesivir da lugar a una reducción a la progresión a ventilación mecánica o la muerte a los 15 días: 114 por 1000 participantes requirieron ventilación mecánica invasiva en comparación a 193 por 1000 personas; RR 0.59; IC 95%: 0.44 a 0.80; 1 ECA, 1033 participantes; evidencia de certeza alta.

c. Eventos adversos

El baricitinib en adición al remdesivir podría no incrementar la incidencia de eventos adversos en comparación a sólo tratamiento placebo + remdesivir: 399 por 1000 participantes experimentaron al menos 1 evento adverso en comparación con 459 por 1000 participantes; RR 0.87; IC 95%: 0.76 a 1.01; 1 ECA, 1033 participantes; evidencia de certeza baja debido a imprecisión muy seria.

d. Eventos adversos serios

El baricitinib en adición al remdesivir podría reducir los eventos adversos serios en comparación a sólo tratamiento placebo + remdesivir: 157 por 1000 participantes experimentaron al menos 1 evento adverso serio en comparación con 207 por 1000 participantes; RR 0.76; IC 95%: 0.59 a 0.99; 1 ECA, 1033 participantes; evidencia de certeza baja debido a imprecisión muy seria.

La Tabla 3 y 4 presenta el resumen de los hallazgos para las dos comparaciones evaluadas.

Tabla N° 3. Tabla de Resumen de hallazgos para Baricitinib + tratamiento estándar comparado con placebo + tratamiento estándar

Baricitinib+ tratamiento estándar comparado con placebo + tratamiento estándar para pacientes hospitalizados con COVID-19 (moderado a crítico)

Paciente o población : pacientes hospitalizados con COVID-19 (moderado a crítico)

Intervención: Baricitinib+ tratamiento estándar

Comparación: placebo + tratamiento estándar

Desenlaces	Nº de participantes (estudios) seguimiento	Certeza de la evidencia (GRADE)	Efecto relativo (IC 95%)	Efectos absolutos anticipados	
				Riesgo con placebo + tratamiento estandar	La diferencia de riesgo con Baricitinib+ tratamiento estándar
Mortalidad seguimiento: 28 días	1626 (2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕⊕⊕○ Moderado ^a	RR 0.64 (0.50 a 0.81)	159 por 1000	57 menos por 1000 (80 menos a 30 menos)
Mortalidad seguimiento: 60 días	1626 (2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕⊕⊕○ Moderado ^a	RR 0.69 (0.56 a 0.86)	181 por 1000	56 menos por 1000 (80 menos a 25 menos)
Ventilación mecánica invasiva o muerte evaluado con : escala NIAID (puntaje 7 y 8) seguimiento: 28 días	1525 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	⊕⊕○○ Baja ^b	RR 0.82 (0.64 a 1.04)	167 por 1000	30 menos por 1000 (60 menos a 7 más)
Eventos adversos seguimiento: 28 días	1626 (2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕⊕○○ Baja ^{a,c}	RR 0.96 (0.88 a 1.05)	470 por 1000	19 menos por 1000 (56 menos a 23 más)
Eventos adversos serios seguimiento: 28 días	1626 (2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕⊕○○ Baja ^{a,c}	RR 0.77 (0.64 a 0.94)	210 por 1000	48 menos por 1000 (75 menos a 13 menos)

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el **efecto relativo** de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

IC: Intervalo de confianza ; **RR:** Riesgo relativo (tomado de la RS de COVID-NMA)

Grados de evidencia del GRADE Working Group

Alta certeza: Estamos muy seguros de que el verdadero efecto se acerca al de la estimación del efecto

Certeza moderada: Tenemos una confianza moderada en la estimación del efecto: es probable que el efecto real esté cerca de la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente

Certeza baja: Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: el efecto real puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto.

Certeza muy baja: Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: Es probable que el efecto real sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto

Explicaciones

a. El riesgo de sesgo se redujo a 1 nivel: algunas preocupaciones en relación a una adecuada aleatorización y sobre la selección de los resultados reportados.

b. debido a un intervalo de confianza muy amplio, consistente con la posibilidad de beneficio y la posibilidad de daño, y al bajo número de participantes

c. debido al bajo número de participantes

Tabla N° 4. Tabla de Resumen de Hallazgos para Baricitinib + remdesivir versus placebo + remdesivir

¿Debería usarse Baricitinib+ remdesivir versus placebo + remdesivir para pacientes hospitalizados con COVID-19 ?

Paciente o población: pacientes hospitalizados con COVID-19 (moderado a crítico)

Intervención: Baricitinib+ remdesivir

Comparación: placebo + remdesivir

Desenlaces	Nº de participantes (estudios) seguimiento	Certeza de la evidencia (GRADE)	Efecto relativo (IC 95%)	Efectos absolutos anticipados	
				Riesgo Placebo + Remdesivir	Riesgo con Baricitinib+ remdesivir
Mortalidad seguimiento: 28 días	1033 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	⊕⊕○○ Baja ^a	RR 0.65 (0.40 a 1.07)	71 por 1000	25 menos por 1000 (43 menos a 5 más)
Ventilación mecánica seguimiento: 15 días	1033 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	⊕⊕⊕⊕ Alta	RR 0.59 (0.44 a 0.80)	193 por 1000	79 menos por 1000 (108 menos a 39 menos)
Evento adverso seguimiento: 28 días	1033 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	⊕⊕○○ Baja ^a	RR 0.87 (0.76 a 1.01)	459 por 1000	60 menos por 1000 (110 menos a 5 más)
Evento adverso serio seguimiento: 28 días	1033 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	⊕⊕○○ Baja ^b	RR 0.76 (0.59 a 0.99)	207 por 1000	50 menos por 1000 (85 menos a 2 menos)

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el **efecto relativo** de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

IC: Intervalo de confianza ; **RR:** Riesgo relativo (tomado de la RS de COVID-NMA)

Grados de evidencia del GRADE Working Group

Alta certeza: Estamos muy seguros de que el verdadero efecto se acerca al de la estimación del efecto

Certeza moderada: Tenemos una confianza moderada en la estimación del efecto: es probable que el efecto real esté cerca de la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente

Certeza baja: Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: el efecto real puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto.

Certeza muy baja: Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: Es probable que el efecto real sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto

Explicaciones

a. Intervalo de confianza amplio, que va desde el beneficio hasta un efecto dañino. Bajo número de participantes.

b. Intervalo de confianza amplio, que va desde el beneficio hasta la no diferencia entre los grupos. Bajo número de participantes.

CONCLUSIONES

- Baricitinib es un inmunosupresor que actúa bloqueando la acción de unas enzimas denominadas “cinasas Janus”. Ha sido está autorizado en el país para el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a severa en adultos con respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad. La FDA de Estados Unidos emitió en marzo del 2021 una autorización de uso de emergencia para el tratamiento del COVID-19 en pacientes hospitalizados, adultos y pediátricos (≥ 2 años) que requieren oxígeno suplementario, ventilación mecánica u oxigenación por membrana extracorpórea.
- El objetivo de este informe fue sintetizar la evidencia científica publicada respecto a la eficacia y seguridad de Baricitinib en el tratamiento de pacientes adultos hospitalizados con COVID-19.
- Se seleccionaron dos artículos, uno de ellos no revisado por pares, que reportan resultados de un ensayo clínico de Baricitinib, 4mg/día durante 14 días o hasta el alta hospitalaria, en comparación a placebo en adultos hospitalizados con COVID-19 con un tiempo de enfermedad ≥ 7 días, en su mayoría. En el primer reporte, el 63% recibía oxigenoterapia convencional, un 24% estaba en ventilación no invasiva u oxígeno de alto flujo y un 12% no requería oxígeno, mientras que en el segundo artículo, se incluyó a pacientes en ventilación mecánica invasiva. El 79% a 86% de los participantes recibieron además corticoides y un 2 a 19% recibieron remdesivir.
- Baricitinib en adición al tratamiento estándar probablemente disminuye el riesgo de muerte a los 28 y 60 días, en comparación a sólo tratamiento estándar:
 - A los 28 días: 102 por 1000 personas tratados con baricitinib mueren en comparación a 159 por 1000 personas con tratamiento estándar; RR 0.64; IC 95%: 0.50 a 0.81; 2 ECA, 1626 participantes; evidencia de certeza moderada.
 - A los 60 días: días: 125 por 1000 participantes mueren en comparación a 181 por 1000 personas; RR 0.69; IC 95%: 0.56 a 0.86; 2 ECA, 1626 participantes; evidencia de certeza moderada
- La administración de baricitinib en adición al tratamiento estándar podría resultar en una reducción de la progresión a ventilación mecánica invasiva o la muerte en comparación a sólo tratamiento estándar: 137 por 1000 participantes requirieron ventilación mecánica invasiva o murieron en comparación a 167 por 1000 en el grupo placebo; RR 0.82; IC 95%: 0.64 a 1.04; 1 ECA, 1525 participantes; evidencia de certeza baja.
- Baricitinib en adición al tratamiento estándar podría no incrementar la incidencia de eventos adversos y eventos adversos serios en comparación a sólo tratamiento estándar: 162 por 1000 participantes tratados con baricitinib experimentaron al menos 1 evento adverso serio en comparación con 210 por 1000 participantes en el grupo placebo; RR 0.77; IC 95%: 0.64 a 0.94; 2 ECA, 1626 participantes; evidencia de certeza baja.
- El uso de Baricitinib en adición a Remdesivir fue evaluado en un ensayo clínico que enroló a 1033 adultos hospitalizados con COVID-19 moderado a crítico, con una duración de enfermedad de 8 días (mediana) y donde el 55% recibía oxigenoterapia convencional, un 21% ventilación no invasiva u oxígeno a alto flujo, un 14% no recibía oxígeno y un 11% estaba en ventilación mecánica invasiva. Únicamente el 12% recibió corticoides como parte del tratamiento estándar.
- Para la población incluida en el estudio señalado previamente, Baricitinib en adición al remdesivir reduce la progresión a ventilación mecánica invasiva o la muerte a los 15 días, en comparación a sólo Remdesivir (1 estudio, 1033 participantes), certeza de evidencia alta. Por otro lado, esta combinación podría resultar en una reducción pequeña de la mortalidad a los 28 días en comparación a sólo Remdesivir (certeza de evidencia baja) y podría no aumentar la incidencia de eventos adversos o eventos adversos serios (certeza de evidencia baja).
- Los pacientes de los 3 estudios identificados fueron enrolados durante un periodo previo a la vacunación masiva contra el COVID-19 y la circulación de las variantes Delta y Ómicron del SARS-CoV-2.

REFERENCIAS

1. Agencia Europea de Medicamentos(EMA). Baricitinib. Disponible en : <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/olumiant>
2. Agencia Europea de Medicamentos(EMA). Ficha técnica o resumen del producto OLUMIANT. Disponible en : <https://www.fda.gov/media/143823/download>
3. FDA. Emergency Use Authorization (EUA) for baricitinib, FOR THE UNAPPROVED USE OF AN APPROVED PRODUCT Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Review. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/155112/download>
4. DIGEMID. Información para el médico. OLUMIANT. Disponible en: https://www.digemid.minsa.gob.pe/FichasTecnicas/ArchivosFichasTecnicas/2018/EE05943_FT_V01.pdf
5. COVID-NMA. PHARMACOLOGIC TREATMENTS FOR COVID-19 PATIENTS. Disponible en: https://covid-nma.com/living_data/index.php?treatment1=Baricitinib&submit=Validate#comparisons_div
6. Organization PAH. Ongoing Living Update of Potential COVID-19 Therapeutics Options: Summary of Evidence. Rapid Review. 2021 [citado el 29 de noviembre de 2021]; Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52719>
7. Marconi VC, Ramanan AV, Bono S de, Kartman CE, Krishnan V, Liao R, et al. Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet Respiratory Medicine* [Internet]. el 1 de diciembre de 2021 [citado el 27 de enero de 2022];9(12):1407–18. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(21\)00331-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(21)00331-3/fulltext)
8. Ely EW, Ramanan AV, Kartman CE, Bono S de, Liao R, Piruzeli MLB, et al. Baricitinib plus Standard of Care for Hospitalised Adults with COVID-19 on Invasive Mechanical Ventilation or Extracorporeal Membrane Oxygenation: Results of a Randomised, Placebo-Controlled Trial [Internet]. *medRxiv*; 2021 [citado el 27 de enero de 2022]. p. 2021.10.11.21263897. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.10.11.21263897v2>
9. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, Tomashek KM, Wolfe CR, Ghazaryan V, et al. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *New England Journal of Medicine* [Internet]. el 11 de diciembre de 2020 [citado el 27 de enero de 2022]; Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2031994>

IDENTIFICACIÓN DE LOS AUTORES Y DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS

Autoras

Diana Gonzales Zurita¹

Fabiola Huaroto Ramírez¹

¹ Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP), Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud.

Este informe fue realizado con financiamiento del Instituto Nacional de Salud.

Las autoras declaran que no tienen conflictos de interés en relación a los contenidos de este documento.

Repositorio general de documentos técnicos UNAGESP:

<https://web.ins.gob.pe/es/salud-publica/publicaciones-unagesp>

NOTA: El Instituto Nacional de Salud es un Organismo Público Ejecutor del Ministerio de Salud del Perú dedicado a la investigación de los problemas prioritarios de salud y de desarrollo tecnológico. El Instituto Nacional de Salud tiene como mandato el proponer políticas y normas, promover, desarrollar y difundir la investigación científica-tecnológica y brindar servicios de salud en los campos de salud pública, control de enfermedades transmisibles y no transmisibles, alimentación y nutrición, producción de biológicos, control de calidad de alimentos, productos farmacéuticos y afines, salud ocupacional, protección del medio ambiente y salud intercultural, para contribuir a mejorar la calidad de vida de la población. A través de su Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP) participa en el proceso de elaboración de documentos técnicos, basados en la mejor evidencia disponible, que sirvan como sustento para la aplicación de intervenciones en Salud Pública, la determinación de Políticas Públicas Sanitarias y la Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

ANEXOS

Anexo 1: Búsquedas realizadas

COVID-END (Búsqueda de revisiones sistemáticas)

Fecha de búsqueda: 27 de enero de 2022

Búsqueda	Resultado
Inventory of best evidence syntheses / Context for the inventory / Evidence about clinical management / Clinical treatment of COVID-19 / Drugs to treat COVID-19	2

Plataforma L.OVE de la Fundación Epistemonikos

Fecha de búsqueda: 27 de enero de 2022

Búsqueda	Resultado
By PICO / Prevention and treatment / Pharmacological interventions / Targeted therapies / JAK inhibitors / Baricitinib	118
Filtros: Primary studies / Type of study: RCT / Reporting data	8
Seleccionados	3