

Consenso Mexicano Delphi para la indicación de favipiravir a pacientes con COVID-19

Mexican Consensus Delphi for the indication of favipiravir to patients with COVID-19.

José Carlos Herrera García,¹ Andrea A Colli Domínguez,² Luz María Galicia Sánchez,³ Jesús J Vázquez Cortés,⁴ Carlos M Buenfil Gómez,⁵ Fernando Morett Vera,⁶ Nicolás E Guzmán Bouilloud,⁷ Nicolás Hernández Flores,⁸ Carlos Cuiltly Siller,⁹ Guillermo N López Sánchez,¹⁰ Agustín López de Lara Díaz,¹¹ Catalina Casillas Suárez,¹² Bringas Erick W Locela¹³

Resumen

OBJETIVO: Reportar el resultado del Consenso Mexicano Delphi para la indicación de favipiravir a pacientes con COVID-19

METODOLOGÍA: Con base en el método Delphi un grupo de especialistas desarrolló un cuestionario con preguntas referentes al beneficio o no del tratamiento con favipiravir a pacientes con COVID-19. Lo anterior luego del diagnóstico, identificación de factores de riesgo y comorbilidades y búsqueda del paciente idóneo para recibir el medicamento motivo del estudio. Los pacientes recibieron seguimiento con estudios de laboratorio y gabinete.

RESULTADOS: El consenso se concluyó con 15 recomendaciones para la indicación de favipiravir a pacientes con infección por COVID-19 en México para su prescripción en cualquier nivel de atención médica.

CONCLUSIONES: Favipiravir es una buena opción de tratamiento para pacientes con neumonía por COVID-19 y comorbilidades con desenlaces clínicos contundentes en la disminución de los síntomas y en evitar, a corto plazo, el avance de la enfermedad. Los datos de este estudio muestran que existe consenso en relación con la necesidad de indicar favipiravir a pacientes con infección por COVID-19 y riesgo de deterioro. El consenso cumple con las metas establecidas de tener un documento inicial de evidencia, por recomendación, referente a la indicación de favipiravir a pacientes con infección por COVID-19.

PALABRAS CLAVE: COVID-19; diagnóstico; factores de riesgo; comorbilidades; favipiravir; Delphi; México; Consenso.

Abstract

OBJECTIVE: To report the results of the Mexican Delphi consensus on the indication of favipiravir in patients with COVID-19.

METHODOLOGY: Based on the Delphi method, a group of specialists developed a questionnaire with questions regarding the benefit or otherwise of treatment with favipiravir for patients with COVID-19. This was done after diagnosis, identification of risk factors and comorbidities, and search for the ideal patient to receive the drug under study. Patients were followed up with laboratory and imaging studies.

RESULTS: The consensus was concluded with 15 recommendations for the indication of favipiravir in patients with COVID-19 infection in Mexico for prescription at any level of medical care.

CONCLUSIONS: Favipiravir is a good treatment option for patients with COVID-19 pneumonia and comorbidities with strong clinical results in reducing symptoms and preventing disease progression in the short term. The data from this study show that

¹ Unidad de Función Pulmonar, SC-Unidad de Investigación Clínica de Puebla, Hospital Ángeles Puebla.

² NeumoLab Oaxaca-Red OSMO, Investigación Clínica.

³ Jefe del Departamento de Neumología e Inhaloterapia, Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Ciudad de México.

⁴ Hospital Ángeles Lomas, Huixquilucan, Estado de México.

⁵ Centro de Neumología Cancún, Quintana Roo.

⁶ Centro de Neumología, Hospital San Javier, Guadalajara, Jalisco.

⁷ Departamento de Medicina Interna-Neumología, Hospital Ángeles Lomas, Estado de México.

⁸ Clínica de Neumología, Mérida, Yucatán.

⁹ Instituto de Otorrinolaringología, Hospital Zambrano Hellión TEC Salud, Monterrey, Nuevo León.

¹⁰ Unidad de Investigación Traslacional, Fundación Clínica Médica Sur, Ciudad de México.

¹¹ Centro de Neumología, Hospital General de Zona 1, IMSS-Hospital San Agustín Guadalupe, Zacatecas.

¹² Jefa del servicio de Neumología, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México.

¹³ Jefe del servicio de Neumología e Inhaloterapia, Hospital General del Sur-Hospital Puebla.

Recibido: 9 de septiembre 2023

Aceptado: 17 de octubre 2023

Correspondencia

José Carlos Herrera García
jchg10@yahoo.com.mx

Este artículo debe citarse como: Herrera-García JC, Colli-Domínguez AA, Galicia-Sánchez LM, Vázquez-Cortés JJ, et al. Consenso Mexicano Delphi para la indicación de favipiravir a pacientes con COVID-19. Med Int Méx 2025; 41 (2): 72-77.

there is a consensus on the need to prescribe favipiravir to patients with COVID-19 infection and at risk of disease progression. The consensus fulfills the established goals of having an initial document of evidence, by recommendation, regarding the indication of favipiravir for patients with COVID-19 infection.

KEYWORDS: COVID-19; diagnosis; risk factors; comorbidities; favipiravir; Delphi; Mexico; consensus.

ANTECEDENTES

El síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2) se identificó, por primera vez, en Wuhan, provincia de Hubei, China¹ y es el agente causante de la pandemia de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). Hasta el momento ha sido la neumonía grave la causa con mayor morbilidad y mortalidad en todo el mundo. La neumonía por COVID-19 es causada por el nuevo virus, por lo que los tratamientos aún están en proceso de demostrar su eficacia, tolerabilidad y efectos adversos que permitan disponer del ideal para todos los pacientes. Solo está la ayuda de las diferentes vacunas y la inmunidad que han creado a través de estos años. En este momento se requieren, de urgencia, nuevos antivirales que permitan tratar a los pacientes de manera temprana y evitar desenlaces fatales.²

El SARS CoV-2 es un virus de ARN (+ARN) de cadena positiva y es miembro de la familia *Coronaviridae*. El SARS CoV-2 es un beta-coronavirus de ARN monocatenario que codifica una ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp) y proteasas. Favipiravir, anteriormente conocido como T-705, es un profármaco del nucleótido de purina favipiravir ribofuranosil-5'-trifosfato.³ El agente activo inhibe la ARN polimerasa y detiene la replicación viral.⁴ Favipiravir fue aprobado en 2014 por Japan Pharmaceuticals and Medical Devices, agencia con la marca Avigan® para

el tratamiento de la infección por el virus de la influenza nueva y reemergente.⁵ Varios estudios describen su eficacia contra otros virus de ARN, como el virus del Ébola,⁶ el rinovirus y el sincitial respiratorio.⁷ In vitro, la concentración efectiva del 50% (EC50) de favipiravir contra el SARS-CoV-2 fue de 61.88 μ M/L en células vero E6. Por lo tanto, favipiravir posee un alto potencial para el tratamiento de pacientes con COVID-19.⁸⁻¹¹ La investigación se ha efectuado en países asiáticos, con buenos resultados clínicos; por ello se ha tenido una buena eficacia y seguridad, aun sin poder registrar el efecto de favipiravir en pacientes con COVID-19 en población mexicana.¹²

El objetivo del panel fue generar un consenso referente a la indicación de favipiravir a pacientes mexicanos con infección por COVID-19, identificar necesidades y oportunidades en el universo de pacientes que, hasta el momento, no reciben tratamiento fundamentado en guías establecidas ni tratamiento estándar. La identificación del grupo de pacientes idóneos que puedan beneficiarse con el tratamiento antiviral en etapa temprana disminuirá la morbilidad y mortalidad de la pandemia.¹³⁻¹⁷

METODOLOGÍA

Se recurrió a la metodología RAND/UCLA para generar consensos, pues utiliza las evidencias científicas, junto con el juicio y opinión de un

panel Delphi modificado, en línea, de forma asincrónica. El panel se integró con 13 especialistas en neumología y de otras disciplinas pero participantes en el ejercicio de la medicina respiratoria en distintos centros del país, todos con experiencia clínica en la atención de pacientes con infección por COVID y en la prescripción de favipiravir en su dosis y seguimiento.

Se elaboró un cuestionario de 10 preguntas, dividido en dos secciones, para ser completado en línea y presencial. Luego de aceptar participar en el panel recibieron un cuestionario que contestaron con base en su experiencia. El punto de consenso se alcanzó cuando el 80% de los especialistas coincidieron en la respuesta, si en alguna pregunta no se alcanzó consenso se hizo un planteamiento del tema hasta alcanzar la unanimidad. Los resultados finales se aceptaron como acuerdos del panel de especialistas y constituyen el eje del informe del consenso.

El análisis estadístico se hizo mediante medidas de tendencia central y dispersión: máximos y mínimos. Las primeras tres indican la tendencia central de la distribución o conjunto de respuesta de expertos, mientras que el máximo y mínimo indican las respuestas extremas para tener una caracterización del conjunto de los resultados obtenidos en cada una de las preguntas. Se identificó la mediana de respuesta con sus indicadores de dispersión.

Elaboración del cuestionario

Los autores constituyeron el comité científico del proyecto por su trayectoria y experiencia profesional en este campo. Junto con la colaboración de un asesor metodológico externo elaboraron los contenidos del cuestionario Delphi. Para ello, se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica, en la que se priorizaron los metanálisis y revisiones sistemáticas y otro tipo de síntesis crítica de bibliografía científica, a través de la consulta a bases de datos bibliográficas habituales, así como una

revisión manual de las referencias bibliográfica obtenidas para identificar otras que pudieran ser de interés a partir de palabras clave: COVID-19, antivirales, pandemia, favipiravir. Cada ítem de la encuesta se llevó a la valoración del panel. El informe final se redactó teniendo en cuenta que fuera una aseveración, afirmativa o negativa, a modo de criterio profesional o recomendación clínica, que respondiera a aspectos de interés o controversia en la atención médica de los pacientes con COVID-19. La versión final del cuestionario se integró en un bloque de preguntas:

1. Algoritmo del tratamiento actual de pacientes con COVID-19.
2. Opinión de la importancia relativa de los factores de riesgo a tomar en cuenta al prescribir y dar el seguimiento del tratamiento con favipiravir.
3. Opinión referente al perfil de seguridad de favipiravir.
4. Recomendaciones para la selección del paciente idóneo para indicarle favipiravir como recurso de tratamiento.

Todas las preguntas debían ser respondidas, para obtener así la opinión de todos los participantes en ambas rondas a todas las cuestiones planteadas. No obstante, en la segunda ronda solo se consultaron los ítems en los que no se obtuvo consenso en la ronda previa; es decir, las preguntas que no obtuvieron, al menos, un 80% de respuestas agrupadas. Por último, extender en un consenso final la recomendación con las siguientes aseveraciones (fuerte: mayor de 80% de acuerdo y débil: menos de 80% de acuerdo) finalizando en determinar el criterio del médico conforme al caso clínico atendido.

Selección del panel de especialistas

Los especialistas del panel fueron propuestos con base en su experiencia clínica con el medicamento

indicado a pacientes con COVID-19. El trabajo de campo del estudio se desarrolló entre junio y agosto del 2023 en la Ciudad de México y Tokio, Japón.

Análisis e interpretación de resultados

Para analizar la opinión grupal respecto de cada cuestión planteada y darle una puntuación numérica al acuerdo de la aseveración o pregunta se definió como consenso cuando al menos el 80% de los especialistas había respondido estar de acuerdo o no. Los datos se analizaron de manera global, estableciendo un consenso de afirmaciones que tuvieran como resultado:

1. Recomendación FUERTE: acuerdo en más del 80%.
2. Recomendación DEBIL: acuerdo en menos del 80%.

RESULTADOS

De los 13 especialistas que participaron en el estudio, 11 eran neumólogos, 1 geriatra y el otro otorrinolaringólogo. Diez de ellos con más de 15 años de actividad profesional e igual cantidad había atendido, en promedio, a más de 10 pacientes con COVID-19 en una semana. Hubo consenso (acuerdo de 11 de los 13 especialistas) en más del 90% del cuestionario y solo el 10% se fue a segunda ronda. El consenso se concluyó con 15 recomendaciones para la indicación de favipiravir a pacientes con infección por COVID-19 en México para su prescripción en cualquier nivel de atención médica.

DISCUSIÓN

Durante las diferentes olas de la pandemia del 2020 al 2023 se han observado distintos desenlaces en los pacientes con COVID-19, sobre todo en quienes tienen neumonía grave. En diferentes estudios se demuestra la eficacia de favipiravir en pacientes con neumonía y comorbilidades.

Hasta el momento, en México no se dispone de un tratamiento establecido en las guías de tratamiento para pacientes con COVID-19 agudo. Favipiravir es una buena opción para pacientes con cuadro clínico agudo y comorbilidades que permite iniciar un tratamiento adecuado antes de que la infección avance o cause deterioro. Esto, desde luego, tomando en cuenta que no se dispone de herramientas para determinar la gravedad y saber con certeza cuál paciente experimentará una evolución de la enfermedad hasta llevarlo a la muerte.

En este consenso por panel de expertos hubo acuerdo en que debe indicarse favipiravir a ciertos pacientes con factores de riesgo. Hubo unanimidad en gran parte de las aseveraciones, aunque también desacuerdos en relación con el tiempo de permanencia del medicamento. En la experiencia clínica se ha advertido la mejoría a los pocos días de iniciar el tratamiento, circunstancia que hace reflexionar si el esquema deberá ser de menos días. Hasta el momento, no se cuenta con la evidencia científica para poder establecerlo. Un dato relevante que ha demostrado aproximación en la gravedad de la enfermedad es la hipoxemia y el uso de la tomografía de tórax que, en este rubro, ya existe la evidencia para determinar la gravedad de los pacientes.

CONCLUSIONES

Favipiravir es una buena opción de tratamiento para pacientes con neumonía por COVID-19 y comorbilidades con desenlaces clínicos contundentes en la disminución de los síntomas y en evitar, a corto plazo, el avance de la enfermedad. Los datos de este estudio muestran que existe consenso en relación con la necesidad de indicar favipiravir a pacientes con infección por COVID-19 y riesgo de deterioro. El consenso cumple con las metas establecidas de tener un documento inicial de evidencia, por recomendación, referente a la indicación de favipiravir a pacientes con infección por COVID-19.

Recomendación para la indicación de favipiravir a pacientes con infección por COVID-19

Indicación	Recomendación
Fiebre, tos, congestión nasal y disnea son los síntomas cardinales en la infección por COVID-19	Fuerte
Odinofagia, cefalea, mialgias, fatiga, anosmia disgeusia y diarrea son síntomas secundarios a infección por COVID-19	Fuerte
La administración de favipiravir debe iniciarse en pacientes con comorbilidades y sintomáticos	Fuerte
La administración de favipiravir debe iniciarse en todos los pacientes inmunosuprimidos	Fuerte
En el paciente con infección por COVID-19 no requiere ningún estudio de imagen inicial	Fuerte
En el tratamiento de la infección por COVID-19 se recomienda la administración de favipiravir durante 14 días	Fuerte
En el tratamiento de la infección por COVID-19 se recomienda la administración de favipiravir durante 10 días si el caso lo amerita	Débil
En el paciente con infección por COVID-19 y disminución de oxígeno por debajo de 90% se sugiere obtener una tomografía de tórax de manera inicial	Fuerte
En el paciente que ha respondido a favipiravir no se recomienda la práctica de la prueba de antígeno como dato de alivio de la enfermedad	Fuerte
En la dosificación de favipiravir la cantidad de tabletas no es un obstáculo para terminar el esquema de tratamiento	Fuerte
Los pacientes con comorbilidades, mayores de 60 años, alto riesgo de complicaciones y no vacunados con infección por COVID-19 son aptos para recibir favipiravir	Fuerte
En el esquema de tratamiento para pacientes con COVID-19 e indicación de favipiravir se recomienda prescribirlo luego de los 5 días de inicio de la infección si el caso lo amerita	Débil
En todo paciente con infección por COVID-19 se recomienda efectuar estudios de laboratorio: biometría hemática, proteína C reactiva y dímero D	Fuerte
Se considera con la experiencia clínica y científica que favipiravir debe ser el tratamiento antiviral inicial en la infección por COVID-19	Fuerte
En las guías nacionales e internacionales favipiravir ya es parte del tratamiento de pacientes con COVID-19	Débil

REFERENCIAS

1. Palmieri PA. La técnica Delphi: Un método de consenso para la investigación en servicios de salud en Latino América. *Ágora Rev Cient* 2017; 4 (2): e7. <https://doi.org/10.21679/arc.v4i2.89>
2. Manabe, et al. *BMC Infectious Diseases* 2021; 21: 489. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06164-x>
3. Cases AA. Consenso Delphi sobre el diagnóstico y manejo de la dislipidemia en pacientes con enfermedad renal crónica: análisis post-hoc del estudio DIANA. *Nefrología* 2016; 36 (6): 679-686.
4. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan. *China Lancet* 2020; 395 (10223): 497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
5. World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19%2D11-march-2020>
6. World Health Organization. Weekly epidemiological update-1 December 2020. <https://www.who.int/publications/m/item/weeklyepidemiological-update%2D1-december-2020>
7. Furuta Y, Komeno T, Nakamura T. Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci* 2017; 93 (7): 449-63. <https://doi.org/10.2183/pjab.93.027>
8. FUJIFILM Toyama Chemical Co., Ltd. Drug Interview form. Avigan® http://fftc.fujifilm.co.jp/med/abigan/pack/pdf/abigan_if_01.pdf
9. Lee JS, Adhikari NKJ, Kwon HY, Teo K, et al. Anti-Ebola therapy for patients with Ebola virus disease: a systematic review. *BMC Infect Dis* 2019; 19 (1): 376. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-3980-9>
10. Shiraki K, Daikoku T. Favipiravir, an anti-influenza drug against life threatening RNA virus infections. *Pharmacol Ther* 2020; 209: 107512. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107512>
11. Eloy P, Solas C, Touret F, Mentré F, et al. Dose rationale for favipiravir use in patients infected with SARS-CoV-2. *Clin Pharmacol Ther* 2020; 108 (2): 188. <https://doi.org/10.1002/cpt.1877>
12. Hibino M, Hase R, Yamamoto M, Kasamatsu Y, et al. A prospective, randomized, open-label trial of early versus late favipiravir therapy in hospitalized patients with COVID-19. *Antimicrob Agents Chemother* 2020; 64: e01897-20. <https://doi.org/10.1128/AAC.01897-20>
13. Rattanaumpawan P, Jirajariyavej S, Lerdlamyong K, Palavutitotai N, et al. Real-World effectiveness and optimal dosage of favipiravir for treatment of COVID-19: Results from a multi-center observational study in Thailand. *Antibiotics* 2022; 11: 805. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11060805>
14. Agrawal U, Raju R, Udwardia ZF. Favipiravir: A new and emerging antiviral option in COVID-19. *MJ Armed Forces India* 2020; 76 (4):370-76. <https://doi.org/10.1016/j.mjafi.2020.08.004>
15. Kazuma Y and Special Committee of the Japanese Clinical Practice Guidelines for the Management of Sepsis and Septic Shock 2020 (J-SSCG 2020), the COVID-19 Task Force. Japanese rapid/living recommendations on drug management for COVID-19: updated guidelines (July 2022). *Acute Medicine & Surgery* 2022; 9: e789doi: 10.1002/ams2.789
16. Holubar M, Subramaniam A, Purington N, Hedlin H, et al. Favipiravir for treatment of outpatients with asymptomatic or uncomplicated COVID-19: a 2 double-blind randomized, placebo-controlled, phase 2 trial. *Clin Infect Dis* 2022; 75 (11): 1883-92. <https://doi.org/10.1093/cid/ciac312>
17. Herrera-García JC, Arellano-Montellano EI, Juárez-González LI, Robles-Terrez G. Successful use of favipiravir in a comorbid patient associated with COVID-19 Pneumoni. *Am J Biomed Sci & Res* 2023; 19 (6). AJSR.MS.ID.002651.