

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

(Actualización 06 abril 2022)

Nota Técnica



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA

NOTA TÉCNICA COVID-19 N° 020-2022: Eficacia y seguridad de Baricitinib en pacientes adultos hospitalizados con COVID-19

POBLACIÓN: Pacientes adultos hospitalizados con COVID-19

TECNOLOGÍA: Baricitinib

PROPÓSITO: Tratamiento

FECHA: 06 de abril 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	- Baricitinib
Comparación	- No administrarlo (Placebo o 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(1) disponible en <https://covid-nma.com/> actualizada al 01 de abril 2022.
- Revisión Rápida de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), versión del 15 de marzo de 2022(2), disponible en https://covid-nma.com/living_data/index.php?reatment1=Baricitinib&submit=Validate#comparisons_div

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 04 de abril 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.gradepro.org/>.

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. 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(3).

La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA), el 19 de noviembre de 2020 emitió la primera Autorización de Uso de Emergencia (EUA) para permitir el uso de baricitinib para el tratamiento del COVID-19. Actualmente está autorizado para adultos y pacientes pediátricos hospitalizados de 2 años de edad o mayores que requieren oxígeno suplementario, ventilación no invasiva o ventilación mecánica invasiva u oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO)(4).

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(5).

2. Estudios identificados

Las dos revisiones identificadas incluyeron a 4 ensayos clínicos aleatorizados. La RS viva efectuada por COVID-NMA(1) 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 4 artículos, tres 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 adicional 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.

Horby et al. (10), corresponde a un reporte de resultados de un ECA de plataforma abierta (estudio RECOVERY), donde participaron 169 centros hospitalarios de Reino Unido y los participantes fueron aleatorizados a Baricitinib 4mg durante 10 días o tratamiento estándar. Este estudio enroló a 8156 adultos con COVID-19 severo, hospitalizados. El enrolamiento se realizó entre el 2 de febrero de 2021 al 29 de diciembre de 2021. Las características basales fueron similares entre ambos grupos, con una edad promedio de 58 años. Al momento de la aleatorización el 96% de los pacientes estaban recibiendo corticosteroides. El 42% de pacientes habían recibido al menos una dosis de una vacuna contra el SARS-CoV-2.

Estos 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 y Ely et al. La escala ordinal NIAID usada por estas dos publicaciones contiene 8 categorías:

Tabla 1. Escala ordinal utilizada por Marconi et al. y Ely et al.

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 reportó resultados para todos los desenlaces previstos, incluyendo los eventos reportados hasta los 28 días luego de la aleatorización. Basado en este estudio, la versión previa de esta Nota Técnica concluyó que 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).

Para efectos de esta actualización, la comparación de interés se centrará en Baricitinib versus Tratamiento estándar /Placebo.

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

Tabla 2. Características de los estudios identificados

Autor y año	Marconi 2021(7)	Ely 2022(8)	Horby 2022(10)
Tipo	Revisado por pares	Revisado por pares	Pre print
Diseño / Registro	ECA doble ciego fase 3 (COV-BARRIER) NCT 04421027	ECA doble ciego fase 3 (enmienda al protocolo) (COV-BARRIER) NCT04421027	ECA abierto (RECOVERY) NTC 04381936
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	Reino Unido 2 de febrero al 29 de diciembre de 2021
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% Recibieron vacuna contra COVID-19: No 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% Recibieron vacuna contra COVID-19: No 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=8156 Pacientes hospitalizados con COVID-19 severo. Edad: 58.1 ± 15.5 años ≥70 años: 24% Tiempo desde el inicio de síntomas, mediana (RIC): 9 días (6-12) Comorbilidades: - Diabetes: 23% - Enfermedad pulmonar crónica: 20% - Enfermedades del corazón: 18% - Insuficiencia renal severa: 2% Recibieron vacuna contra COVID-19: Si (42%), por lo menos 1 dosis. Excluyeron: Edad <2 años, TFG<15ml/min/1.73m ² o están en diálisis o hemofiltración, neutropenia, TBC activa.
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 + tratamiento estándar (n=4148) Baricitinib 4 mg por VO, durante 10 días o hasta el alta hospitalaria.
Comparador	Placebo + tratamiento estándar (n=761)	Placebo + tratamiento estándar (n=50)	Tratamiento estándar (n=4008)
Co-intervenciones	Corticoides: 79% Remdesivir: 19%	Corticoides: 86% Remdesivir: 2%	Al momento de la aleatorización estaban recibiendo: Corticosteroides: 96% Remdesevir: 20% Tocilizumab: 23%
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) Progresión a VMI o ECMO o muerte (28 días)

Autor y año	Marconi 2021(7)	Ely 2022(8)	Horby 2022(10)
Financiamiento	Eli Lilly	Eli Lilly	UK Research and Innovation (Medical Research Council) y National Institute of Health Research

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 versus Tratamiento estándar / Placebo: Eficacia y seguridad

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

La administración de baricitinib en adición al tratamiento estándar probablemente disminuye la mortalidad a los 28 días en comparación a no administrarlo (tratamiento estándar). Efecto absoluto: 35 muertes menos por cada 1000 pacientes tratados (ó 3.5% menos), IC 95%: 58 menos a 3 menos (ó 5.8% menos a 0.3% menos); RR 0.75; IC 95%: 0.58 a 0.98; 3 ECA, 9812 participantes; evidencia de certeza moderada. Se disminuyó un nivel debido a inconsistencia seria.

Este efecto se mantuvo a los 60 días. Efecto absoluto: 56 muertes menos por cada 1000 pacientes tratados (o 5.6% menos), IC 95%: 80 menos a 25 menos (o 8% menos a 2.5% menos); 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 reduce la necesidad de ventilación mecánica invasiva o la muerte en comparación al tratamiento estándar solo. Efecto Absoluto: 22 personas menos por cada 1000 tratados progresaron a ventilación mecánica invasiva o la muerte (2.2% menos), IC 95%: 38 menos a 5 menos (o 3.8% menos a 0.5% menos); RR: 0.87%, IC95%: 0.78 a 0.97%; 3 ECA, 9782 participantes; evidencia de certeza alta.

c. Eventos adversos

Baricitinib en adición al tratamiento estándar probablemente no tiene un efecto en la incidencia de eventos adversos en comparación a sólo tratamiento estándar. Efecto absoluto: 19 personas menos por cada 1000 tratados reportaron algún evento adverso (IC95%: 56 menos a 23 más); RR 0.96; IC 95%: 0.88 a 1.05; 2 ECA, 1626 participantes; evidencia de certeza moderada debido a imprecisión seria.

d. Eventos adversos serios

Baricitinib en adición al tratamiento estándar probablemente no incrementa la incidencia de eventos adversos serios en comparación a sólo tratamiento estándar. Efectos absolutos: 48 personas menos por cada 1000 participantes tratados reportaron al menos 1 evento adverso serio (IC95%: 75 menos a 13 menos); RR 0.77; IC 95%: 0.64 a 0.94; 2 ECA, 1626 participantes; evidencia de certeza moderada, se disminuyó un nivel debido a imprecisión seria.

La Tabla 3 presenta el resumen de los hallazgos para comparación evaluada.

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 (IC95%)	Efectos absolutos anticipados	
				Riesgo con placebo + tratamiento estándar	La diferencia de riesgo con Baricitinib+ tratamiento estándar
Mortalidad seguimiento: 28 días	9812 (3 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕⊕⊕○ Moderado ^a	RR 0.75 (0.58 a 0.98)	139 por 1,000	35 menos por 1,000 (58 menos a 3 menos)
Mortalidad seguimiento: 60 días	1626 (2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕⊕⊕○ Moderado ^b	RR 0.69 (0.56 a 0.86)	181 por 1,000	56 menos por 1,000 (80 menos a 25 menos)
Ventilación mecánica invasiva o muerte seguimiento: 28 días	9782 (3 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕⊕⊕⊕ Alta	RR 0.87 (0.78 a 0.97)	173 por 1,000	22 menos por 1,000 (38 menos a 5 menos)
Eventos adversos seguimiento: 28 días	1626 (2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕⊕⊕○ Moderado ^c	RR 0.96 (0.88 a 1.05)	470 por 1,000	19 menos por 1,000 (56 menos a 23 más)
Eventos adversos serios seguimiento: 28 días	1626 (2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕⊕⊕○ Moderado ^c	RR 0.77 (0.64 a 0.94)	210 por 1,000	48 menos por 1,000 (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. Presencia de heterogeneidad I2: 67.3%

b. El riesgo de sesgo se redujo a 1 nivel: algunas preocupaciones sobre la selección de los resultados reportados, el desenlace no fue preespecificado.

c. debido al bajo número de participantes

CONCLUSIONES

- Baricitinib es un fármaco inmunosupresor que actúa bloqueando la acción de unas enzimas denominadas “cinasas Janus”. Tiene autorización de uso de emergencia por la FDA de Estados Unidos para el tratamiento del COVID-19 en pacientes hospitalizados, adultos y pediátricos (≥ 2 años) que requieren oxígeno suplementario, ventilación no invasiva, ventilación mecánica invasiva 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 en comparación a no administrarlo (tratamiento estándar / placebo).
- La evidencia en pacientes adultos hospitalizados con COVID-19 severo a crítico, tiempo de enfermedad ≥ 7 días, con soporte respiratorio (oxigenoterapia convencional: 63 a 68%) y recibiendo corticoides al ingreso del estudio, mostró lo siguiente:
 - Baricitinib en adición al tratamiento estándar **probablemente disminuye la mortalidad** a los **28 y 60 días**, en comparación a tratamiento estándar únicamente.
 - A los 28 días: 35 muertes menos por cada 1000 pacientes tratados (ó 3.5% menos), IC 95%: 58 menos a 3 menos (ó 5.8% menos a 0.3% menos); RR 0.75; IC 95%: 0.58 a 0.98; 3 ECA, 9812 participantes; evidencia de certeza moderada.
 - A los 60 días: días: 56 muertes menos por cada 1000 pacientes tratados (ó 5.6% menos), IC 95%: 80 menos a 25 menos (ó 8% menos a 2.5% menos); RR 0.69; IC 95%: 0.56 a 0.86; 2 ECA, 1626 participantes; evidencia de certeza moderada.
 - Baricitinib en adición al tratamiento estándar **reduce la necesidad de ventilación mecánica invasiva o la muerte** en comparación al tratamiento estándar solo: 22 personas menos por cada 1000 tratados progresaron a ventilación mecánica invasiva o la muerte (2.2% menos), IC 95%: 38 menos a 5 menos (o 3.8% menos a 0.5% menos); RR: 0.87%, IC95%: 0.78 a 0.97%; 3 ECA, 9782 participantes; evidencia de certeza alta.
 - Baricitinib en adición al tratamiento estándar **probablemente no incrementa la incidencia de eventos adversos y eventos adversos serios** en comparación a sólo tratamiento estándar: 48 personas menos por cada 1000 participantes tratados con baricitinib experimentaron al menos 1 evento adverso serio; RR 0.77; IC 95%: 0.64 a 0.94; 2 ECA, 1626 participantes; evidencia de certeza moderada.
- Un estudio de los 3 identificados, enroló a personas que habían recibido al menos 1 dosis de una vacuna contra SARS-CoV-2 (42% del total de participantes del estudio).

REFERENCIAS

1. Boutron I, Chaimani A, Meerpohl JJ, Hróbjartsson A, Devane D, Rada G, et al. The COVID-NMA Project: Building an Evidence Ecosystem for the COVID-19 Pandemic. *Ann Intern Med*. el 15 de diciembre de 2020;173(12):1015–7.
2. PAHO. Ongoing Living Update of Potential COVID-19 Therapeutics: Summary of Rapid Systematic Reviews. Rapid Review. 15 March 2022 [Internet]. 2022. (Pan American Health Organization). Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52719>
3. Agencia Europea de Medicamentos. Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto: Baricitinib [Internet]. 2021. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/olumiant-epar-product-information_es.pdf
4. Food and Drug Administration. Fact Sheet for Healthcare Providers Emergency Use Authorization (EUA) Of Baricitinib [Internet]. 2021. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/143823/download>
5. Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas. Ficha técnica Olumiant- Baricitinib [Internet]. Perú; 2018 abr. Disponible en: https://www.digemid.minsa.gob.pe/FichasTecnicas/ArchivosFichasTecnicas/2018/EE05943_FT_V01.pdf
6. The COVID-19 Evidence Network to support Decision-making (COVID-END). Evidence about clinical management [Internet]. McMaster Health Forum. [citado el 4 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.mcmasterforum.org/networks/covid-end/resources-to-support-decision-makers/inventory-of-evidence-syntheses/clinical-management>
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. *Lancet Respir Med* [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. Efficacy and safety of baricitinib plus standard of care for the treatment of critically ill hospitalised adults with COVID-19 on invasive mechanical ventilation or extracorporeal membrane oxygenation: an exploratory, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* [Internet]. el 1 de abril de 2022 [citado el 4 de abril de 2022];10(4):327–36. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(22\)00006-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(22)00006-6/fulltext)
9. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, Tomashek KM, Wolfe CR, Ghazaryan V, et al. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med* [Internet]. el 11 de diciembre de 2020 [citado el 27 de enero de 2022]; Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2031994>
10. RECOVERY Collaborative Group, Horby PW, Emberson JR, Mafham M, Campbell M, Peto L, et al. Baricitinib in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial and updated meta-analysis. medRxiv [Internet]. el 1 de enero de 2022;2022.03.02.22271623. Disponible en: <http://medrxiv.org/content/early/2022/03/03/2022.03.02.22271623.abstract>

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: 04 de abril 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

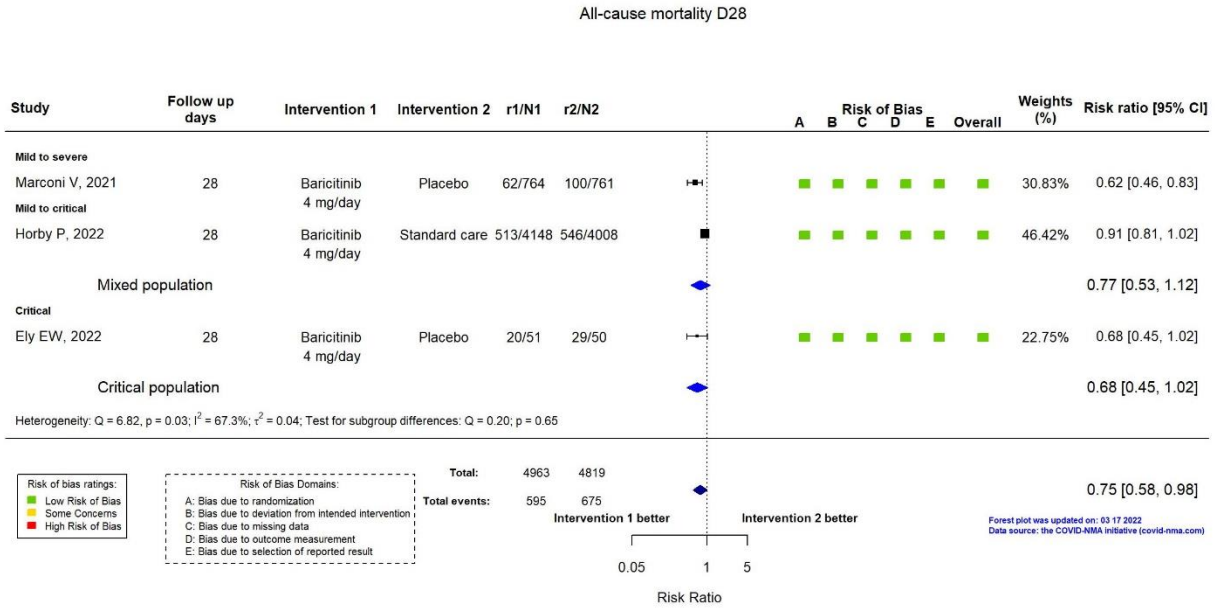
Fecha de búsqueda: 04 de abril de 2022

Búsqueda	Resultado
By PICO / Prevention and treatment / Pharmacological interventions / Targeted therapies / JAK inhibitors / Baricitinib	161
Filtros: Primary studies / Type of study: RCT / Reporting data	11
Seleccionados	4

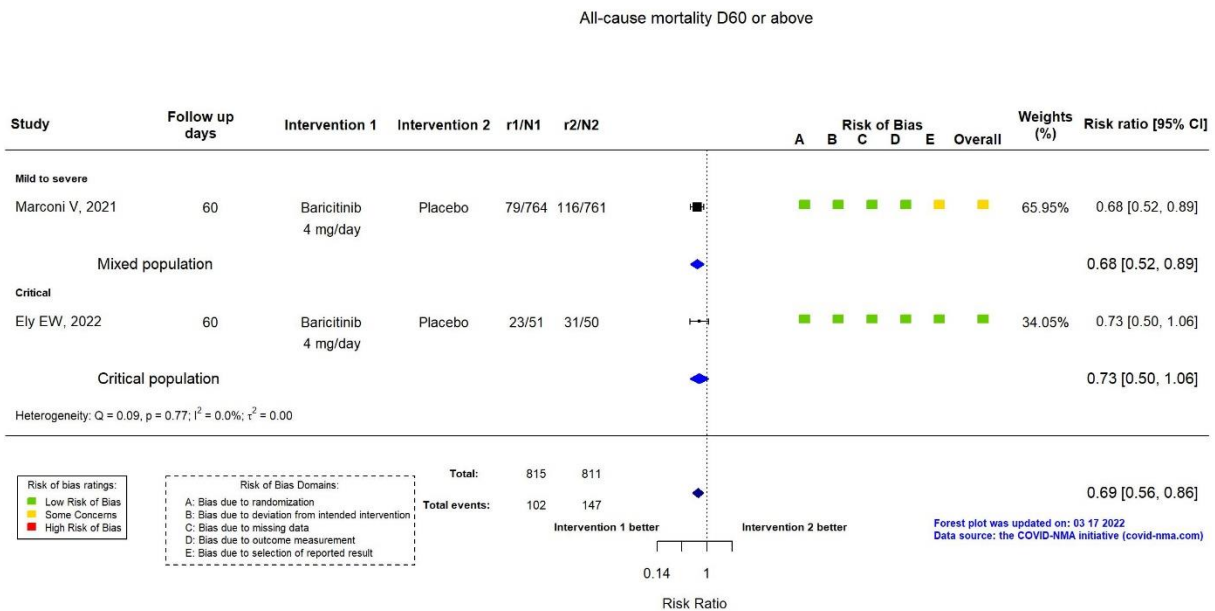
Anexo 2: Forest plots

Baricitinib vs Tratamiento estándar / placebo

a. Mortalidad por cualquier causa a los 28 y 60 días.

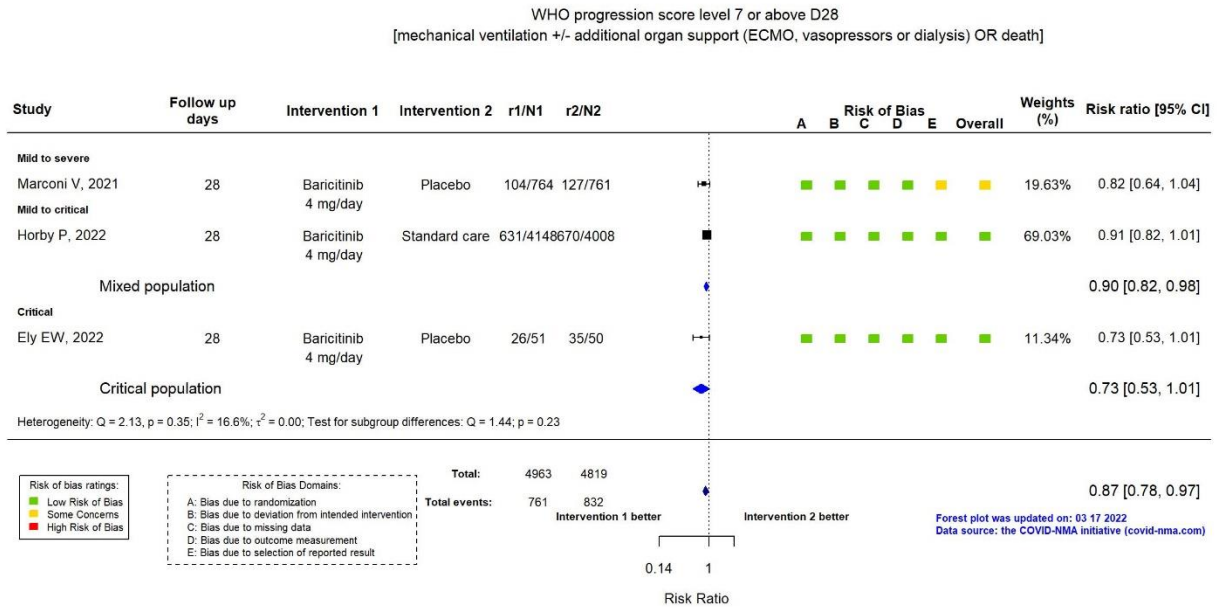


Fuente: RS del Consorcio COVID-NMA(1)



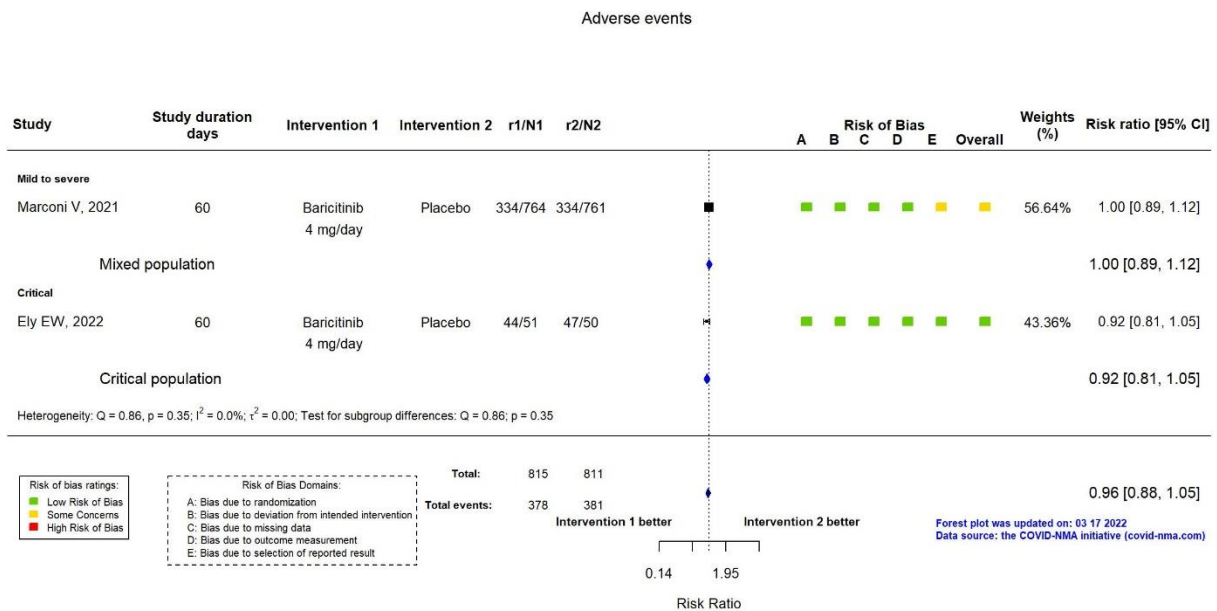
Fuente: RS del Consorcio COVID-NMA(1)

b. Progresión a ventilación mecánica invasiva o muerte



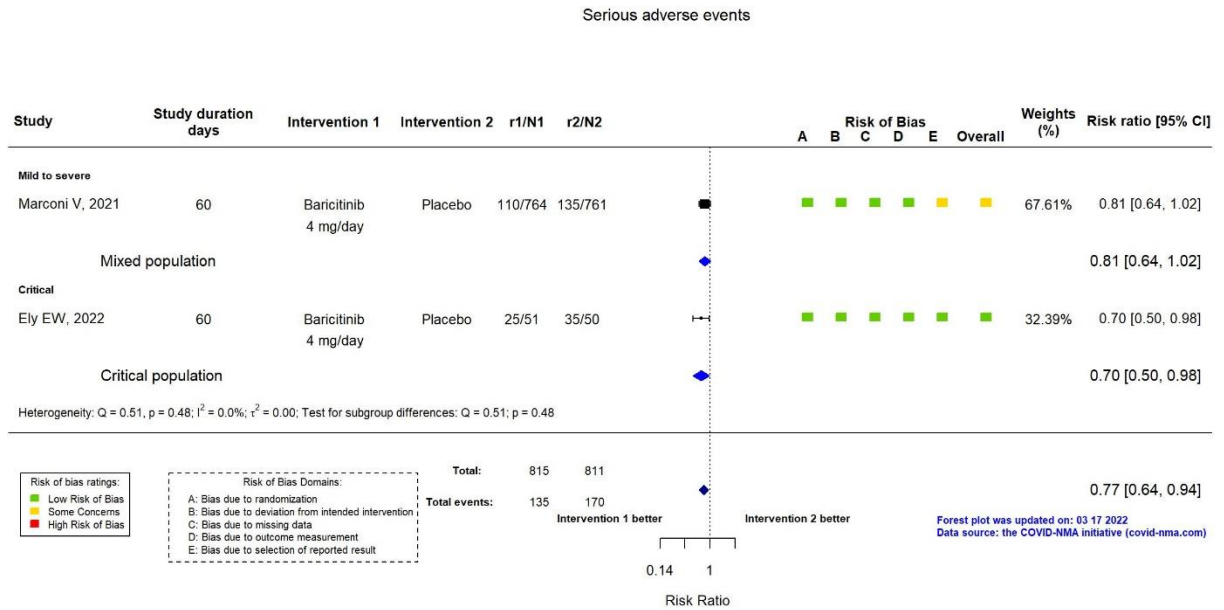
Fuente: RS del Consorcio COVID-NMA(1)

c. Eventos adversos



Fuente: RS del Consorcio COVID-NMA(1)

d. Eventos adversos serios



Fuente: RS del Consorcio COVID-NMA(1)