



Uso de interferón como tratamiento en personas con COVID-19

Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Salud Basada en Evidencia
División de Planificación Sanitaria
Subsecretaría de Salud Pública

Fecha de actualización: 07/08/2020

Fecha de elaboración 1er informe: 22/03/202

Resumen Ejecutivo

El presente informe ha sido solicitado por la Jefatura de la División de Planificación Sanitaria en el contexto de pandemia por COVID-19. Su objetivo es informar acerca de la evidencia científica disponible sobre el uso y la efectividad del fármaco interferón, en el tratamiento de personas con COVID-19. Mediante una búsqueda amplia de la literatura se identificó: 1 revisión sistemática, 2 estudios aleatorizados y 3 estudios observacionales relevantes.

Los estudios incluidos evaluaron el uso de interferón en adición a otros tratamientos con potencial efecto antiviral como lopinavir/ritonavir o ribavirina; y lo compararon con el mismo tratamiento sin interferón. La dosis utilizada fue de 3 dosis semanales de 8 a 12 millones de unidades subcutáneas por 14 días.

En todos los estudios solo se incluyó personas con diagnóstico de COVID confirmado por PCR. La gravedad de las personas fue variable, aunque los resultados reportados representan principalmente el subgrupo de personas con manifestaciones más graves de la enfermedad.

Mensajes Clave

La evidencia disponible sugiere que el uso de interferón pudiera tener un efecto positivo en reducir la mortalidad, la necesidad de ventilación mecánica y el tiempo que demora en hacerse negativa la PCR. Sin embargo, la evidencia es todavía muy inicial y escasa como para evaluar si este efecto realmente existe o es solo producto del azar o de diferencias pronósticas entre los grupos estudiados (certeza de la evidencia muy baja).

Por otra parte, el uso de interferón podría aumentar los efectos adversos, principalmente la aparición de “síntomas de influenza” (*flu-like symptoms*) en las personas que lo utilizan. Este es un efecto adverso conocido y frecuente del uso de interferón en otras condiciones clínicas.

Existen 25 estudios aleatorizados en curso evaluando el uso de interferón en personas con COVID-19. En la medida que estos estudios publiquen sus resultados, se realizará una actualización de este informe.

A. Búsqueda de información

Se realizó una búsqueda electrónica en las bases de datos MEDLINE y EMBASE desde su fecha de inicio hasta junio 2020 sin límites de idioma (anexo). Adicionalmente, se realizó una búsqueda manual en los informes publicados para COVID-19 por la Organización Panamericana de la Salud (PAHO) y en la plataforma COVID-19 L-OVE Working Group de la base de datos de Epistemonikos. Por último, se identificaron estudios clínicos en curso en Clinicaltrials.gov (<https://clinicaltrials.gov/>) y en el registro de estudios clínicos de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Dos revisores de manera independiente realizaron la selección de los títulos y resúmenes, la evaluación del texto completo y la extracción de datos.

B. Descripción de los estudios incluidos en este informe

Se identificó 1 revisión sistemática (1), 3 estudios aleatorizados (2-4) y 7 estudios observacionales (5-11). Además, se encontraron 25 estudios en curso (12-36)

Tabla 1. Características de la evidencia seleccionada

¿Cuál es la evidencia seleccionada?	Los 3 estudios aleatorizados identificados eran relevantes para la pregunta, sin embargo, solamente 2 contribuyeron con información para el análisis (2,3). De los 7 estudios observacionales, se excluyeron 4 estudios por las siguientes razones: <ul style="list-style-type: none">- En 1 estudio se incluyó solamente pacientes pediátricos (6)- En 3 estudios no se describe un grupo control (9-11) Los 3 estudios restantes fueron incluidos en el análisis (5, 7, 8).
¿Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios?	Se incluyeron personas mayores de 18 años hospitalizadas por COVID-19 confirmado por PCR. La gravedad fue variable, algunos estudios solo incluyeron personas con COVID-19 leve mientras que otros reportaron una proporción importante de pacientes graves.
¿Qué tipo de intervenciones incluyó el estudio?	Interferón fue utilizado en 3 dosis semanales de 8 a 12 millones de unidades subcutáneas por 14 días. En todos los estudios que contribuyeron al análisis, interferón se utilizó en adición a otros terapias con potencial efecto antiviral como lopinavir/ritonavir o ribavirina. Los grupos utilizados como control recibieron el mismo tratamiento antiviral sin interferón.
Fuentes de financiamiento y conflictos de interés	Los estudios fueron financiados con fondos propios o a través de fondos de investigación gubernamentales. En un solo estudio se menciona que el fabricante proporcionó el interferón (CinnaGen Co). No se describe otro financiamiento por parte de los fabricantes de interferón.

C. Efectividad, Seguridad del Medicamento y Certeza en la Evidencia.

El efecto relativo fue calculado mediante un meta-análisis de riesgos relativos utilizando el método de Mantel y Haenszel con un modelo de efecto aleatorio. El efecto absoluto fue estimado a partir del riesgo relativo y el riesgo observado en grupos controles de los estudios incluidos. Los cálculos fueron realizados utilizando el *Software Review Manager* de la Colaboración Cochrane (*Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014*)

La certeza de la evidencia fue evaluada siguiendo el método GRADE (37,38) que el Ministerio de Salud de Chile ha adoptado como estándar. Finalmente, los mensajes clave en términos sencillos fueron elaborados siguiendo un método estandarizado que se basa en el tamaño del efecto y la certeza de la evidencia (39).

Tabla de Evidencia

Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto estimado			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		CON Interferón	SIN Interferón	Diferencia (IC 95%)		
Mortalidad Seguimiento Hasta 28 días	RR 0,44 (0,21 a 0,90) 1 estudio (2) 81 personas	20 Por cada 100	44 Por cada 100	24 menos por cada 100 (de 4 a 34 menos)	 Muy baja a, b	El uso de interferón podría reducir la mortalidad, sin embargo existe mucha incertidumbre de que este efecto sea real porque la certeza de la evidencia es muy baja.
Ventilación invasiva Seguimiento Hasta 28 días	RR 0,78 (0,46 a 1,34) 2 estudios (2,3) 208 personas	35 Por cada 100	44 Por cada 100	9 menos por cada 100 (de 13 menos a 15 más)	 Muy baja a, b	El uso de interferón podría reducir la necesidad de ventilación, sin embargo existe mucha incertidumbre de que este efecto sea real porque la certeza de la evidencia es muy baja.
Tiempo a PCR (-) Seguimiento Hasta 42 días	DM -4,8 (-6,5 a -3,2) 2 estudios (3,5) 197 personas	12 días	7 días	5 días menos (de 13 menos a 15 más)	 Muy baja c, d	El uso de interferón podría acelerar la recuperación, sin embargo existe mucha incertidumbre de que este efecto sea real porque la certeza de la evidencia es muy baja.
Flu-like Symptoms Seguimiento Hasta 28 días	RR 2,92 (0,14 a 60,1) 2 estudios (2,3) 208 personas	59 Por cada 100	20 Por cada 100	39 más por cada 100 (de 33 menos a 61 más)	 Muy baja a, b, e	El uso de interferón podría aumentar la incidencia de efectos adversos, sin embargo existe mucha incertidumbre de que este efecto sea real porque la certeza de la evidencia es muy baja.

RR: Riesgo relativo.

IC: Intervalo de confianza del 95%

DM: Diferencia de medias

EXPLICACIONES

- a. Se disminuyó la certeza de la evidencia en un nivel por riesgo de sesgo dado que se trata de estudios no ciegos y sin ocultamiento de la secuencia de aleatorización.
- b. Se disminuyó la certeza de la evidencia en dos niveles por imprecisión, dado que hasta la fecha existe un pequeño número de pacientes estudiados con un bajo número de eventos.
- c. Evidencia proveniente en parte de estudios observacionales, por lo que la certeza de la evidencia es baja por riesgo de sesgo.
- d. Se disminuyó la certeza de la evidencia en un nivel debido a que la negativización de la PCR no necesariamente implica una mejoría más rápida
- e. Se disminuyó la certeza de la evidencia en un nivel por inconsistencia ($I^2=79\%$)

D. La evidencia en su contexto

La pandemia por COVID-19 genera desafíos importantes para la toma de decisiones. Por una parte, no es deseable retrasar el uso de intervenciones que potencialmente puedan salvar vidas, pero por otro, no es apropiado promover intervenciones inefectivas o que pudieran resultar dañinas.

Al respecto, es importante considerar casos como el de la hidroxicloroquina, en donde la evidencia respecto de sus propiedades *in vitro* contra el SARS-CoV-2 (40) así como los estudios clínicos iniciales (41) llevaron a un amplio uso clínico en el mundo y en nuestro país. Estudios mejor diseñados y con un número suficiente de participantes mostraron mas adelante que el uso de hidroxicloroquina en personas con COVID-19 no sólo es inefectivo, sino podría aumentar significativamente la mortalidad (42).

El interferón es parte de la respuesta inmune natural contra distintos virus. Por esto, su uso farmacológico, en teoría, podría ayudar a controlar la expansión del SARS-CoV-2. Si bien la evidencia inicial presentada en este informe sugiere que podría haber un beneficio que vale la pena explorar con estudios adecuadamente diseñados, es importante considerar que los síntomas más graves de COVID-19 aparecen habitualmente durante la segunda semana de evolución (43). En esta etapa, el control de la viremia pudiera ser menos relevante, dado que el daño pulmonar pareciera estar mediado principalmente por la respuesta inmunológica del hospedero (44).

Al inicio de la pandemia en nuestro país, el Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Salud Basada en Evidencia de la División de Planificación Sanitaria, en conjunto con equipos técnicos de la División de Prevención y Control de Enfermedades, y con la colaboración de expertos clínicos formuló una **recomendación condicional en contra** del uso de interferón en personas con COVID-19 (<https://diprece.minsal.cl/temas-de-salud/temas-de-salud/guias-clinicas-no-ges/guias-clinicas-no-ges-enfermedades-transmisibles/covid-19/recomendaciones/>). Esta recomendación estaba basada en evidencia proveniente de enfermos con SARS y MERS. Sin embargo, la nueva evidencia identificada en personas con COVID-19 parece muy escasa e incierta como para justificar un cambio de la recomendación.

E. Referencias

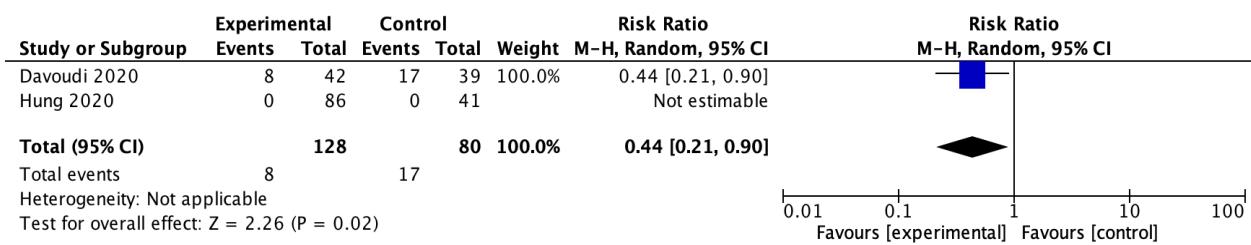
1. Liu, W., Zhou, P., Chen, K., Ye, Z., Liu, F., Li, X., ... & Tang, Q. (2020). Efficacy and safety of antiviral treatment for COVID-19 from evidence in studies of SARS-CoV-2 and other acute viral infections: a systematic review and meta-analysis. *CMA*.
2. Davoudi-Monfared, et al. Efficacy and safety of interferon β -1a in treatment of severe COVID-19: A randomized clinical trial. *MedRxiv Prepr Doi Httpsdoiorg1011012020052820116467*. :2020.
3. Hung, I. F. N., Lung, K. C., Tso, E. Y. K., Liu, R., Chung, T. W. H., Chu, M. Y., ... & Shum, H. P. (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.
4. Fang Zheng et al. A Novel Protein Drug, Novaferon, as the Potential Antiviral Drug for COVID-19. <https://www.medrxiv.org/content/101101/2020042420077735v1>. 2020;1-25.
5. Zhou, Q., Wei, X. S., Xiang, X., Wang, X., Wang, Z. H., Chen, V., ... & Fish, E. N. (2020). Interferon-a2b treatment for COVID-19. *MedRxiv*.
6. Bai K, Liu W, Liu C, Fu Y, Hu J, Qin Y, et al. Clinical Analysis of 25 COVID-19 Infections in Children. *Pediatr Infect Dis J*. 2020;39(7):e100-3.
7. Pereda R, González D, Rivero H, Rivero J, Pérez A, López L, et al. Therapeutic effectiveness of interferon-alpha 2b against COVID-19: the Cuban experience. *medRxiv* [Internet]. 2020; Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.05.29.20109199>
8. Estébanez et al. CLINICAL EVALUATION OF IFN BETA1B IN COVID-19 PNEUMONIA: A RETROSPECTIVE STUDY url: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.15.20084293v1>
9. Runan, W. Nanhong, Z. Xiangao, J. et al. Multi-center, prospective multi-center antiviral therapy of early Abidor + lopinavir/ritonavir + recombinant interferon α -2b in patients with novel coronavirus pneumonia in Zhejiang Province Research[J]. *Chinese Journal of Clinical Infectious Diseases*, 2020,13 (01): 9-15. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2020.01.003
10. Dastan, F., Nadji, S. A., Saffaei, A., Marjani, M., Moniri, A., Jamaati, H., Hashemian, S. M. R., Baghaei, P., Abedini, A., Varahram, M., Yousefian, S., & Tabarsi, P. (2020). Subcutaneous administration of interferon beta-1a for COVID-19: A non-controlled prospective trial. *International Immunopharmacology*, 85(April), 106688. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106688>
11. Hong SI, Ryu BH, Chong YP, Lee S, Kim S, Kim HC, Hong KW, Bae IG, Cho OH. Five severe COVID-19 pneumonia patients treated with triple combination therapy with lopinavir/ritonavir, hydroxychloroquine, and interferon β -1b. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Jun 13:106052. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106052. Epub ahead of print. PMID: 32544570; PMCID: PMC7293467
12. ChiCTR2000029989. A randomized controlled Trial for therapeutic efficacy of Recombinant Human Interferon alpha 1b Eye Drops in the treatment of elderly with novel coronavirus pneumonia (COVID-19). IRCT [Internet]. [cited 2020 Jun 25]. Available from: <http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=49720>
13. ChiCTR2000030013. A prospective clinical study for recombinant human interferon alpha 1b spray in the prevention of novel coronavirus (COVID-19) infection in highly exposed medical staffs. IRCT [Internet]. [cited 2020 Jun 25]. Available from: <http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=49796>
14. ChiCTR2000029387. Comparative effectiveness and safety of ribavirin plus interferon-alpha, lopinavir/ritonavir plus interferon-alpha and ribavirin plus lopinavir/ritonavir plus interferon-alphain in patients with mild to moderate novel coronavirus pneumonia. IRCT [Internet]. [cited 2020 Jun 25]. Available from: <http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=48782>
15. ChiCTR2000030480. Randomized, open, blank controlled trial for the efficacy and safety of recombinant human interferon alpha 1beta in the treatment of Wuhan patients with novel coronavirus pneumonia (COVID-19). IRCT [Internet]. [cited 2020 Jun 25]. Available from: <http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=50470>

16. NCT04293887. Efficacy and Safety of IFN-a2B in the Treatment of Novel Coronavirus Patients. ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2020 Jun 25]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT04293887>
17. ChiCTR2000030922. Prospective, open-label, controlled, multicenter cohort study of long-acting interferon plus ribavirin in patients with novel coronavirus pneumonia (COVID-19). IRCT [Internet]. [cited 2020 Jun 25]. Available from: <http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=51141>
18. NCT04254874. A Prospective/Retrospective, Randomized Controlled Clinical Study of Interferon Atomization in the 2019-nCoV Pneumonia. ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2020 Jun 25]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT04254874>
19. ChiCTR2000031196. Efficacy and optimization of antiviral therapy for novel coronavirus pneumonia (COVID-19) patients. IRCT [Internet]. [cited 2020 Jun 25]. Available from: <http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=51112>
20. NCT04320238. Experimental Trial of rhIFNa Nasal Drops to Prevent 2019-nCOV in Medical Staff. ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2020 Jun 25]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT04320238>
21. IRCT20100228003449N28. Interferon in treatment of COVID-19. IRCT [Internet]. [cited 2020 Jun 25]. Available from: <http://en.irct.ir/trial/46538>
22. IRCT20100228003449N27. Interferon β in treatment of COVID-19. IRCT [Internet]. [cited 2020 Jun 25]. Available from: <http://en.irct.ir/trial/46545>
23. IRCT20151227025726N12. Evaluating the therapeutic and adverse effects of Interferon beta 1-a in patients with novel Coronavirus(COVID-19). IRCT [Internet]. [cited 2020 Jun 25]. Available from: <http://en.irct.ir/trial/46561>
24. IRCT20120225009124N4. Efficacy of dexamethasone, IV-IG and Interferone beta for treatment of patients with severe COVID-19. IRCT [Internet]. [cited 2020 Jun 25]. Available from: <http://en.irct.ir/trial/46810>
25. NCT04276688. Lopinavir/ Ritonavir, Ribavirin and IFN-beta Combination for nCoV Treatment. ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2020 Jun 25]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT04276688>
26. NCT04350281. Double Therapy With IFN-beta 1b and Hydroxychloroquine. ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2020 Jun 25]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT04350281>
27. NCT04350671. Interferon Beta 1a in Hospitalized COVID-19 Patients. ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2020 Jun 25]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT04350671>
28. NCT04343768. An Investigation Into Beneficial Effects of Interferon Beta 1a, Compared to Interferon Beta 1b And The Base Therapeutic Regiment in Moderate to Severe COVID-19: A Randomized Clinical Trial. ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2020 Jun 25]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT04343768>
29. ChiCTR2000029638. A Multicenter, Randomized, Controlled trial for Recombinant Super-Compound Interferon (rSIFN-co) in the Treatment of 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) Infected Pneumonia. IRCT [Internet]. [cited 2020 Jun 25]. Available from: <http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=49224>
30. IRCT20190804044429N1. Interferon beta 1b in COVID-19. IRCT [Internet]. [cited 2020 Jun 25]. Available from: <http://en.irct.ir/trial/46741>
31. NCT04385095. Trial of Inhaled Anti-viral (SNG001) for SARS-CoV-2 (COVID-19) Infection. ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2020 Jun 25]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT04385095>
32. NCT04315948. Trial of Treatments for COVID-19 in Hospitalized Adults. ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2020 Jun 25]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT04315948>
33. IRCT20200511047396N1. Efficacy evaluation of inhalation therapy (nasal spray) of Interferon Beta-1a in Mild to Moderate cases of Covid-19 at Baqiyatallah Hospital. IRCT [Internet]. [cited 2020 Jun 25]. Available from: <http://en.irct.ir/trial/48048>
34. IRCT20080901001165N53. Investigating the efficacy and safety of Interferon Beta1a nasal spray in controlling the symptoms of patients with COVID-19. IRCT [Internet]. [cited 2020 Jun 25]. Available from: <http://en.irct.ir/trial/48066>
35. IRCT20161206031256N3. Using interferon to treat COVID-19. IRCT [Internet]. [cited 2020 Jun 25]. Available from: <http://en.irct.ir/trial/48329>
36. IRCT20200412047042N1. Evaluation the effect of raltegravir, and raltegravir/interferon beta combination on covid 19 patients. IRCT [Internet]. [cited 2020 Jun 25]. Available from: <http://en.irct.ir/trial/48749>

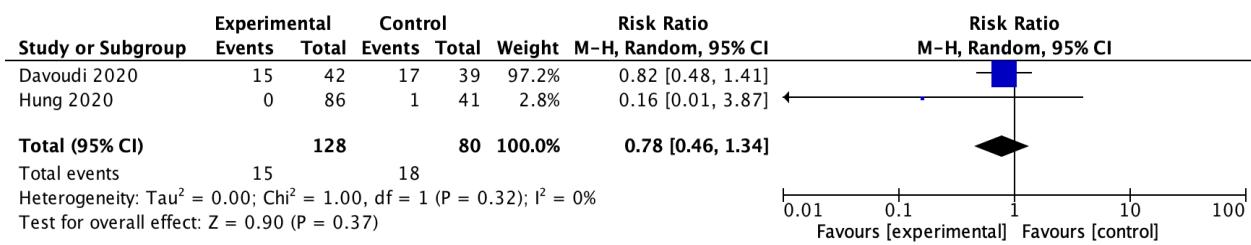
37. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(4):383-394.
38. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *Bmj.* 2008;336(7650):924-926.
39. Santesso N, Rader T, Nilsen ES, et al. A summary to communicate evidence from systematic reviews to the public improved understanding and accessibility of information: a randomized controlled trial. *J Clin Epidemiol.* 2015;68(2):182-190.
40. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020;10-0282.
41. Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. . Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: an observational study. Available at: <https://www.mediterranee-infection.com/wp-content/uploads/2020/03/COVID-IHU-2-1.pdf>.
42. Horby P and Landray M. Statement from the Chief Investigators of the Randomised Evaluation of COVid-19 thERapY (RECOVERY) Trial on hydroxychloroquine, 5 June 2020. Available at: <https://www.recoverytrial.net/>
43. Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med.* 2020;382(13):1199-1207.
44. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China *Lancet.* 2020;395(10223):497-506.

ANEXO 1: META-ANÁLISIS

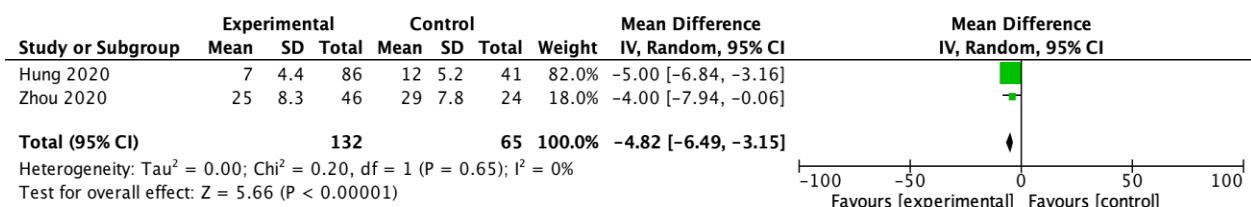
1. Mortalidad



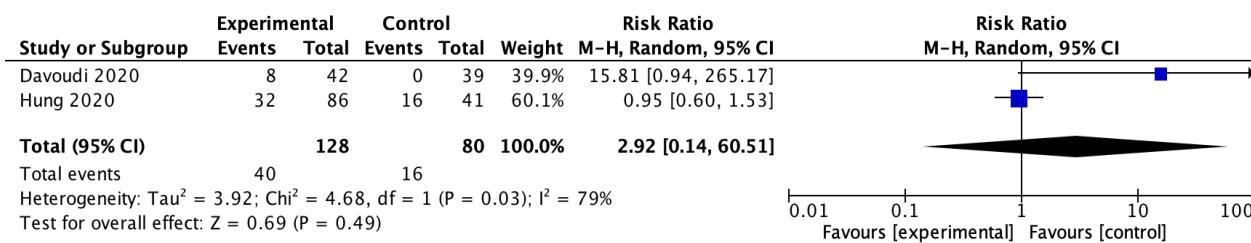
2. Necesidad de ventilación mecánica invasiva



3. Tiempo hasta la negativización de la PCR



4. Eventos adversos: Flu-like symptoms



ANEXO 2: ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

MEDLINE VÍA OVID - REVISIONES SISTEMÁTICAS		
1 interferons.mp. or exp Interferons/ 2 interferon alpha.mp. or exp Interferon-alpha/ 3 interferon beta.mp. or exp Interferon-beta/ 4 interferon beta-1.mp. or exp Interferon-beta/ 5 interferon alpha 2 b.mp. 6 exp Interferon-alpha/ or IFN-a2b.mp. 7 interferon type I.mp. 8 roferon.mp. 9 intron A.mp. 10 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 11 exp Coronaviridae Infections/ or exp Coronaviridae/ or coronaviridae.mp. 12 exp Coronavirus/ or Coronavirus.mp. or exp Coronavirus Infections/ 13 ("2019" adj (novel or new) adj corona*) or ("2019" adj (CoV or nCoV)) or (coronavirus adj (disease adj "2019")) or COVID19 or COVID-19 or ((Novel or New) adj Corona*) or SARS2 or SARS-CoV-2 or (SARS adj2 (coronaviridae or coronavirus)) or ((sars or Coronavirus) adj "2") or nCov or 2019ncov).mp. 14 11 or 12 or 13 15 systematic review/ 16 meta-analysis/ 17 (meta analy* or metanaly* or metaanaly*).ti,ab. 18 ((systematic or evidence) adj2 (review* or overview*)).ti,ab. 19 (reference list* or bibliograph* or hand search* or manual search* or relevant journals).ab. 20 (medline or pubmed or cochrane or embase or psychlit or psyclit or psychinfo or psycinfo or cinahl or science citation index or bids or cancerlit).ab. 21 cochrane.jw. 22 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 23 10 and 14 and 22		HITS: 7
EMBASE - REVISIONES SISTEMÁTICAS		
#1. 'interferon'/exp OR 'interferon' #2. 'beta1 interferon' OR 'beta interferon' OR 'beta1a interferon' OR 'interferon beta serine' #3. 'alpha interferon' OR 'alpha2b interferon' OR 'alpha2a interferon' OR 'alpha2 interferon' #4. interferon NEAR/2 type NEAR/2 i #5. roferon #6. intron NEAR/2 a #7. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 #8. 'coronaviridae infections':ti,ab,kw OR coronaviridae:ti,ab,kw OR coronavirus:ti,ab,kw OR 'coronavirus infections':ti,ab,kw OR 'novel coronavirus':ti,ab,kw OR cov:ti,ab,kw OR covid19:ti,ab,kw OR 'covid 19':ti,ab,kw OR sars2:ti,ab,kw OR 'sars cov 2':ti,ab,kw OR ncov:ti,ab,kw OR 2019ncov:ti,ab,kw #9. systematic AND ('review' OR 'review'/exp OR review) #10. 'meta analysis' #11. 'meta analy*':ab,ti OR 'metanaly*':ab,ti OR 'metaanaly*':ab,ti #12. ((systematic OR evidence) NEAR/2 (review* OR overview*)):ab,ti #13. (((reference:ab AND list*:ab OR bibliograph*:ab OR hand:ab) AND search*:ab OR manual:ab) AND search*:ab OR relevant:ab) AND journals:ab #14. (medline:ab OR pubmed:ab OR cochrane:ab OR embase:ab OR psychlit:ab OR psyclit:ab OR psychinfo:ab OR psycinfo:ab OR cinahl:ab OR science:ab) AND citation:ab AND index:ab OR bids:ab OR cancerlit:ab #15. 'cochrane library' #16. #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 #17. #7 AND #8 AND #16		Hits: 70
MEDLINE VÍA OVID - ENSAYOS CONTROLADOS ALEATORIZADOS		
1 interferons.mp. or exp Interferons/ 2 interferon alpha.mp. or exp Interferon-alpha/		Hits: 36

3 interferon beta.mp. or exp Interferon-beta/
 4 interferon beta-1.mp. or exp Interferon-beta/
 5 interferon alpha 2 b.mp.
 6 exp Interferon-alpha/ or IFN-a2b.mp.
 7 interferon type I.mp.
 8 roferon.mp.
 9 intron A.mp.
 10 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9
 11 exp Coronaviridae Infections/ or exp Coronaviridae/ or coronaviridae.mp.
 12 exp Coronavirus/ or Coronavirus.mp. or exp Coronavirus Infections/
 13 ("2019" adj (novel or new) adj corona*) or ("2019" adj (CoV or nCoV)) or (coronavirus adj (disease adj "2019")) or COVID19 or COVID-19 or ((Novel or New) adj Corona*) or SARS2 or SARS-CoV-2 or (SARS adj2 (coronaviridae or coronavirus)) or ((sars or Coronavirus) adj "2") or nCov or 2019ncov).mp.
 14 11 or 12 or 13
 15 randomized controlled trial.pt.
 16 random allocation/
 17 double-blind method/
 18 single-blind method/
 19 randomi?ed controlled trial\$.mp.
 20 Randomi?ed clinical trial\$.mp.
 21 controlled clinical trial.pt.
 22 ((singl\$ or double\$ or trebl\$ or tripl\$) adj25 (blind\$ or mask\$)).mp.
 23 random\$.mp.
 24 placebo\$.mp.
 25 cross-over studies.sh.
 26 latin square.tw.
 27 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26
 28 10 and 14 and 27

EMBASE - ENSAYOS CONTROLADOS ALEATORIZADOS

#1. 'interferon'/exp OR 'interferon'
 #2. 'beta1 interferon' OR 'beta interferon' OR 'beta1a interferon' OR 'interferon beta serine'
 #3. 'alpha interferon' OR 'alpha2b interferon' OR 'alpha2a interferon' OR 'alpha2 interferon'
 #4. interferon NEAR/2 type NEAR/2 i
 #5. roferon
 #6. intron NEAR/2 a
 #7. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
 #8. 'coronaviridae infections':ti,ab,kw OR coronaviridae:ti,ab,kw OR coronavirus:ti,ab,kw OR 'coronavirus infections':ti,ab,kw OR 'novel coronavirus':ti,ab,kw OR cov:ti,ab,kw OR covid19:ti,ab,kw OR 'covid 19':ti,ab,kw OR sars2:ti,ab,kw OR 'sars cov 2':ti,ab,kw OR ncov:ti,ab,kw OR 2019ncov:ti,ab,kw
 #9. 'randomized controlled trial'
 #10. 'randomization'
 #11. 'double blind procedure'
 #12. 'single blind procedure'
 #13. randomi?ed NEAR/2 controlled NEAR/2 trial*
 #14. randomi?ed NEAR/2 clinical NEAR/2 trial*
 #15. 'controlled clinical trial'
 #16. (singl* OR double* OR trebl* OR tripl*) NEAR/25 (blind* OR mask*)
 #17. random*
 #18. placebo*
 #19. 'crossover procedure'
 #20. 'latin square design'
 #21. #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20
 #22. 'animal' OR 'nonhuman'
 #23. #21 NOT #22
 #24. #7 AND #8 AND #23

Hits: 61

```
#1. interferon  
#2. interferon alpha  
#3. interferon beta  
#4. IFN-a2b  
#5. roferon  
#6. intron A  
#7. Interferon-alpha  
#8. interferons  
#9. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8  
#10. coronavirus  
#11. covid  
#12. covid-19  
#13. sars cov  
#14. sars-cov-2  
#15. coronaviridae  
#16. ncov  
#17. #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16  
#18. #9 AND #17
```

HITS: 44