

REVISIONES

REVISTA ARGENTINA DE SALUD PÚBLICA Suplemento COVID-19

FECHA DE RECEPCIÓN: 4 de julio de 2020

FECHA DE ACEPTACIÓN: 19 de agosto de 2020

FECHA DE PUBLICACIÓN: 21 de octubre de 2020

FUENTE DE FINANCIAMIENTO: Centro colaborador para el Uso Racional de los Medicamentos de la Organización Mundial de la Salud y la Organización Panamericana de la Salud; La Plata, Argentina.

*AUTOR DE CORRESPONDENCIA:

cristiandorati@yahoo.com.ar

REMDESIVIR: CUÁL ES LA EVIDENCIA PARA SU UTILIZACIÓN EN EL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR COVID-19

Remdesivir: what is the evidence for its use in the treatment of COVID-19 infection?

* Cristian Dorati¹. Becario.

Perla Mordujovich-Buschiazzo¹. Médica, Doctora en Medicina.

Héctor Buschiazzo¹. Médico, Doctor en Medicina.

Gustavo H. Marin^{1,2}. Médico, Doctor en Medicina.

¹ Centro colaborador para el Uso Racional de los Medicamentos OMS/OPS (CUFAR); La Plata, Argentina.

² Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Argentina.

RESUMEN. INTRODUCCIÓN: Si bien existe plausibilidad biológica para el uso de remdesivir en infecciones virales como las causadas por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2, el verdadero lugar de este medicamento en el tratamiento de COVID-19 se conocerá cuando exista evidencia suficiente sobre su eficacia proveniente de ensayos clínicos de adecuada calidad. El objetivo de esta revisión es recabar y analizar la información científica disponible hasta la fecha sobre la eficacia y la seguridad de remdesivir para el tratamiento de los pacientes con COVID-19. MÉTODOS: Se realizó una búsqueda de información sobre eficacia y seguridad de remdesivir en bases de datos biomédicas, de informes de evaluación de tecnologías sanitarias, sitios web de ministerios de Salud, la Organización Panamericana de la Salud, la Organización Mundial de la Salud y agencias reguladoras de medicamentos. RESULTADOS: En la actualidad, la mayor parte de la evidencia proviene del ensayo clínico *Adaptive COVID-19 Treatment Trial* (ACTT-1). Resultados preliminares muestran que el tiempo promedio de recuperación fue de 11 días en el grupo de remdesivir, en comparación con 15 días en el grupo placebo. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad. El perfil de seguridad de remdesivir muestra elevación de las enzimas hepáticas, insuficiencia renal y/o hipotensión al momento de la infusión. CONCLUSIONES: El análisis de la evidencia permite concluir que, hasta el momento, no existe información proveniente de estudios de calidad de evidencia alta, que permitan recomendar remdesivir para el tratamiento específico de pacientes con COVID-19, por fuera del contexto de un ensayo clínico.

PALABRAS CLAVE: COVID-19; Agentes antivirales/remdesivir; Medicina basada en evidencia; Tratamiento farmacológico

ABSTRACT. INTRODUCTION: Although there is a biological plausibility for the use of remdesivir in viral infections such as that caused by the new SARS-CoV-2 coronavirus, the veritable place of this medicine in COVID-19's pandemic will be given by its therapeutic efficacy evidenced by clinical trials. The aim of this review is to analyze the scientific information available to date about the place of remdesivir in the treatment of patients with COVID-19. METHODS: a search for information on the efficacy and safety of remdesivir was performed conducted in biomedical databases, health technology evaluation reports, websites of the ministries of health, PanAmerican Health Organization and World Health Organization's documents and drug regulatory agencies, considering the type of study, methodology, variables, end points proposed and results obtained. RESULTS: Currently, the greatest evidence comes from Adaptive COVID-19 Treatment Trial (ACTT-1) clinical trial. Preliminary results show that the average recovery time was 11 days in the remdesivir group, compared to 15 days in the placebo group. No statistically significant difference in mortality was observed. The safety profile of remdesivir shows elevated liver enzymes, renal failure, and / or hypotension at the time of infusion. CONCLUSION: the information available to date does not provide quality evidence to recommend a routine use of remdesivir for all patients with COVID-19. New clinical trials are necessary to validate the use of this medicine in this indication.

KEY WORDS: COVID-19; Antiviral agents/remdesivir; Evidence-based medicine; Drug therapy

REVISIONES - Dorati C, Mordujovich-Buschiazzo P, Buschiazzo H, Marin GH. Remdesivir: cuál es la evidencia para su utilización en el tratamiento de la infección por COVID-19. *Rev Argent Salud Publica.* 2020;12 Supl COVID-19: e9.

INTRODUCCIÓN

El nuevo coronavirus (SARS-CoV-2) es el agente etiológico de una enfermedad llamada COVID-19 (por sus siglas en inglés) cuya propagación, con alta velocidad, comenzó a fines de 2019. El resultado fue una pandemia mundial de una gravedad solo comparable a las epidemias más graves que ha sufrido la humanidad¹.

El esfuerzo de la comunidad científica ha logrado el aislamiento del virus y la secuenciación de su genoma, lo que permitió elaborar pruebas diagnósticas adecuadas y entender con mayor precisión la fisiopatología de la enfermedad, con el objeto de identificar un tratamiento eficaz y desarrollar una vacuna.

El proceso de desarrollo de un medicamento nuevo requiere tiempo; la primera alternativa que surgió fue la de aplicar "medicamentos convencionales para un nuevo uso", con base en las características similares que comparten el nuevo coronavirus (SARS-CoV) y el coronavirus causante del síndrome respiratorio de Medio Oriente (MERS-CoV). Se iniciaron así ensayos clínicos adaptativos para acelerar la evaluación de las terapias para COVID-19.

En la actualidad, se están llevando a cabo numerosos estudios preclínicos y clínicos destinados a evaluar distintos tratamientos.

El remdesivir es un profármaco, perteneciente al grupo de los análogos de nucleótidos, que genera un metabolito activo capaz de ingresar y acumularse en las células; de esta manera, inhibe la ARN polimerasa viral y detiene la replicación viral. Los coronavirus tienen una enzima de «corrección de pruebas» (exorribonucleasa) que corrige los errores en la secuencia de ARN. Esto puede limitar los efectos de algunos fármacos. El remdesivir tiene la capacidad para evadir esta corrección^{2,3}.

El objetivo de esta revisión es recabar y analizar la información científica disponible hasta la fecha sobre la eficacia y seguridad de remdesivir en el tratamiento de los pacientes con COVID-19.

MÉTODOS

Se realizó una búsqueda en Medline (a través de Pubmed), Cochrane, Tripdatabase y Epistemonikos; en la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), en agencias reguladoras de medicamentos internacionales, en informes de evaluación de tecnologías sanitarias de la Red Argentina de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (RedARETS), en revisiones y en guías generadas por ministerios de salud de los países de la Región de las Américas, la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización Panamericana de la Salud (OPS). Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas y metaanálisis, ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECCA), guías de práctica clínica basadas en la evidencia, evaluaciones de tecnologías sanitarias y estudios observacionales para los aspectos de eficacia, efectividad clínica, seguridad y efectos adversos. Se consideró, además, cualquier fuente directa o indirecta que mencionara el tema en cuestión.

Las estrategias y palabras clave utilizadas incluyeron: (*Therapy/Broad[filter]*) AND (remdesivir); (*Therapy/Broad[filter]*) AND (remdesivir AND COVID-19); (*Therapy/Broad[filter]*) AND (remdesivir AND SARS-CoV-2); (*Therapy/Broad[filter]*) AND (remdesivir AND coronavirus); ("remdesivir" [Supplementary Concept]) AND "COVID-19" [Supplementary Concept]; (*Medical Genetics[filter]*) AND (remdesivir); (*Therapy/Broad[filter]*) AND (remdesivir AND efficacy); ("Treatment Outcome"[Mesh]) AND "remdesivir" [Supplementary Concept]; ("remdesivir" [Supplementary Concept]) AND "Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions"[Mesh]; (*Therapy/Broad[filter]*) AND (remdesivir AND adverse events).

Se recabaron datos sobre la eficacia en desenlaces clínicamente relevantes (curación, disminución de la mortalidad, disminución de las complicaciones y negativización de la serología viral) y los efectos adversos relacionados con el uso de remdesivir.

Se consideró la información recabada desde el 7 de mayo hasta el 30 de junio de 2020.

RESULTADOS

Se incluyeron en el análisis dos estudios preclínicos, seis estudios clínicos y 10 documentos técnicos (consensos, informaciones de agencias reguladoras y guías o informes rápidos).

El remdesivir ha demostrado actividad antiviral en experimentos *in vitro* y en modelos animales frente a SARS-CoV-2 (ver Tabla 1)^{4,5}.

Con respecto a la información clínica proveniente de pacientes infectados por SARS-CoV-2, existen reportes de casos sobre mejora clínica y negativización de los resultados de hisopados nasofaríngeos y orofaríngeos luego del tratamiento con remdesivir^{6,7}.

Por otra parte, los ensayos clínicos controlados publicados que enrolaron pacientes con COVID-19 tratados con remdesivir son escasos (ver Tabla 2).

El primero de los mencionados en la Tabla 2 es un ECCA⁸ que se realizó en hospitales de Hubei, China. El estudio finalizó antes de alcanzar el tamaño de la muestra preespecificado, dado que se había controlado el brote de COVID-19 en ese país.

TABLA 1. Estudios preclínicos de remdesivir para el tratamiento de infecciones por SARS-CoV-2.

Estudio	Comentario
Wang y col., <i>in vitro</i> ⁴	IS* alto para bloquear la infección viral a una concentración micromolar baja (CE50† = 0,77µM, CC50‡ >100 µM, IS >129,87). Inhibió la infección viral de manera eficiente en una línea celular humana (células Huh-7 de cáncer de hígado humano).
Williamson y col., en primates Rhesus ⁵	Administrado 12 horas después de la inoculación viral, atenuó los síntomas respiratorios y el daño pulmonar (datos de preimpresión sin revisión por pares).

*Índice de selectividad; †concentración efectiva media; ‡concentración citotóxica media. Fuente: elaboración propia.

TABLA 2. Estudios clínicos que incluyeron remdesivir en pacientes con COVID-19.

Estudio	Pacientes (n)	Intervención o comparación	Variable primaria	Resultados	Comentarios
ECCA* multicéntrico, doble ciego ⁹	237 hospitalizados con infección confirmada por SARS-CoV-2, con SaO ₂ † ≤94% o PaO ₂ /FiO ₂ ‡ ≤300 mm Hg, con neumonía e inicio de síntomas ≤12 días	158 pacientes RSV: 200 mg/día (día 1), 100 mg/día (días 2 al 10) en infusiones IV ¶ en única dosis 79 pacientes con placebo por 10 días	Tiempo hasta la mejoría clínica al día 28	Sin diferencias significativas en variable primaria (HR** ¹ : 1,23; IC95%††: 0,87-1,75) Mortalidad similar en ambos grupos (RSV 14% versus placebo 13%)	Terminación prematura Se permitió el uso concomitante de lopinavir-ritonavir, interferón y corticosteroides
ACTT-1‡‡ ECCA multicéntrico internacional, adaptativo, doble ciego ⁹	1059 hospitalizados con infección confirmada por SARS-CoV-2 y afectación tracto respiratorio inferior	538 pacientes RSV: 200 mg/día (día 1), 100 mg/día (días 2 al 10) en infusiones IV en única dosis 521 pacientes con placebo por 10 días	Tiempo de recuperación al día 29 (alta hospitalaria u hospitalización con fines de control)	Tiempo de recuperación 4 días más rápido con RSV: 11 días (IC95%: 9-12) Placebo: 15 días (IC95%: 13-19) Relación tasa recuperación: 1,32; IC95%: 1,12-1,55; p <0,001) Sin diferencias estadísticas en la mortalidad (HR: 0,70; IC95%: 0,47-1,04)	Son datos preliminares
Ensayo clínico aleatorizado, abierto, de fase tres ¹⁰	397 hospitalizados con infección confirmada por SARS-CoV-2, SaO ₂ ≤94% y evidencia radiológica de neumonía	200 pacientes con RSV por 5 días 197 pacientes con RSV por 10 días 200 mg/día (día 1), luego 100 mg/día en infusiones IV en única dosis	Mejora clínica al día 14	Sin diferencias significativas en pacientes graves que no requerían ventilación mecánica (p=0,14)	Al no contar con un grupo control con placebo, no es posible determinar la magnitud de este beneficio
Estudio, multicéntrico, internacional, para evaluar uso compasivo ¹¹	61 Hospitalizados con infección confirmada por SARS-CoV-2, SaO ₂ ≤94% o con necesidad de oxígeno suplementario, depuración (clearance) de creatinina >30 mL/minuto y enzimas hepáticas <5 veces el límite superior	61 pacientes con RSV: 200 mg/día (día 1), 100 mg/día (días 2 al 10) en infusiones IV en única dosis	No planificadas	Datos de 53 pacientes Probabilidad de mejora en 18 días: 68% (IC95%: 40-80) 25 pacientes (47%) dados de alta del hospital y 7 (13%) fallecidos 32 pacientes (60%) tuvieron ≥1 evento adverso, 12 (23%) con eventos adversos graves	Limitaciones: Tamaño pequeño de la cohorte, duración relativamente corta del seguimiento, datos faltantes debido a la naturaleza del estudio, falta de información sobre ocho de los pacientes tratados al inicio y falta de un grupo control aleatorizado

*ensayo clínico controlado aleatorizado; †saturación de oxígeno; ‡ relación de presión parcial de oxígeno arterial y fracción de oxígeno inspirado;

§remdesivir; ¶días/s; ¶intravenoso; ***hazard ratio*; ††intervalo de confianza; ‡‡ Adaptive COVID-19 Treatment Trial.

Fuente: elaboración propia.

El uso de remdesivir no se asoció con una diferencia significativa en el tiempo hasta la mejoría clínica en comparación con placebo. Los pacientes que recibieron remdesivir mostraron una mejoría clínica más rápida, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa (*Hazard ratio*-HR- 1,52; intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 0,95-2,43); la mortalidad fue similar en ambos grupos (Tabla 2). Se informaron 28 eventos adversos graves con remdesivir (18%) y 20 (26%) en el grupo control; por este motivo, se suspendió el tratamiento en 18 (12%) y cuatro pacientes (5%), respectivamente. En siete pacientes (5%) del grupo remdesivir, la causa de suspensión fue la aparición de insuficiencia respiratoria o síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA).

Los datos preliminares publicados del estudio *Adaptive COVID-19 Treatment Trial* (ACTT-1)⁹ indican que los pacientes que recibieron remdesivir tuvieron un tiempo de recuperación de cuatro días más rápido en promedio, estadísticamente significativo, que los que recibieron placebo, aunque sin diferencia estadísticamente significativa en la tasa de mortalidad (7,1% para remdesivir y 11,9% para el grupo placebo) (Tabla 2). Los efectos adversos de grados 3 o 4 (grado 1 evento adverso leve, grado 2 evento adverso moderado, grado 3 evento adverso grave, grado 4 evento adverso con riesgo de mortalidad o de discapacidad, grado 5 muerte asociada con un evento adverso) fueron similares (33% para el placebo y 28,8% para remdesivir). Estos

resultados llevaron a la suspensión temprana del estudio para que los pacientes que recibían placebo pudieran recibir tratamiento con remdesivir. No obstante, aún resta publicar los datos definitivos de este estudio.

En un estudio¹⁰ destinado a determinar el tiempo de administración de remdesivir, se aleatorizaron 397 pacientes que recibieron el antiviral durante 5 o 10 días, con evaluación de su estado clínico a los 14 días de evolución. El 64% de los pacientes que recibieron terapia por 5 días y 54% del grupo de 10 días tuvieron una mejoría clínica igual o menor a dos puntos en la escala ordinal, sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (Tabla 2). Una limitación grande de este estudio es que no contempla un grupo control con otra terapia, razón por la cual no se puede evaluar la eficacia de remdesivir en estos pacientes.

Un estudio¹¹ desarrollado e implementado por *Gilead Sciences* para evaluar el uso compasivo de remdesivir durante 10 días en pacientes hospitalizados por infección por SARS-CoV-2 analizó la información de 53 pacientes, 30 de ellos en asistencia mecánica ventilatoria y cuatro tratados con oxigenación por membrana extracorpórea. La probabilidad general de mejoría a los 18 días fue del 68% en promedio (Tabla 2). La mortalidad fue del 5% entre los pacientes que no fueron ventilados. Los eventos adversos más comunes fueron alteración de función hepática, diarrea, erupciones cutáneas, insuficiencia renal e hipotensión. Los autores declararon que la interpretación de los resultados del estudio tiene importantes limitaciones (Tabla 2).

Al 30 de junio de 2020 existen 18 estudios clínicos en curso, registrados en *ClinicalTrial.gov* (perteneciente a la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos), sobre tratamiento con remdesivir en pacientes con COVID-19, de los cuales 9 se encuentran en fase 3.

Los eventos adversos de remdesivir más frecuentes fueron náuseas, empeoramiento de la insuficiencia respiratoria, estreñimiento, flebitis, cefalea, equimosis, dolor en las extremidades, elevación de los niveles de creatinina sérica y elevación transitoria de alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST)^{3,12,13}. Se recomienda el monitoreo del nivel de estas enzimas hepáticas y la función renal antes de iniciar el tratamiento y evitar este si se observa un nivel de AST mayor de cinco veces el límite superior normal o una tasa de filtrado glomerular <30 mL/min^{3,13}. Asimismo, existen reportes de hipotensión y paro cardíaco ocurrido durante la infusión de la dosis de carga¹⁴, y en las pruebas de laboratorio se detectó hipoalbuminemia, hipocalemia, anemia, trombocitopenia y aumento de la bilirrubina total con el uso de remdesivir en pacientes con COVID-19¹⁵.

Las interacciones medicamentosas del remdesivir son escasas debido a su farmacocinética de distribución, metabolismo y excreción rápidos; no obstante, existen interacciones con fármacos que poseen metabolismo hepático como la rifampicina y la dipirona¹².

El análisis realizado sobre la información de documentos técnicos, guías y revisiones, brinda información heterogénea¹⁵⁻²³ (ver Tabla 3) y aporta otros elementos que se describen a continuación.

La última revisión rápida de la Organización Panamericana de la Salud²⁴ realiza un metaanálisis de dos ensayos clínicos aleatorizados y concluye que el remdesivir tiene una reducción modesta y significativa del tiempo de mejoría clínica, todos los eventos adversos y el número de efectos adversos graves. Con respecto a la mortalidad, el resultado varió según el modelo utilizado: en el modelo de efectos fijos se encontró una reducción significativa en la mortalidad (Riesgo relativo- RR: 0,67; IC95%: 0,46-0,97, $p = 0,03$; certeza moderada); sin embargo, esta diferencia se hace estadísticamente no significativa en el modelo de efectos aleatorios (RR: 0,72; IC95%: 0,42-1,23). Se consideró la certeza de la evidencia como moderada, principalmente por la imprecisión (pequeño número de eventos, muestra pequeña e intervalos de confianza amplios) y la inconsistencia (I^2 elevado).

Un metaanálisis Cochrane²⁵ disponible en línea no encontró diferencias significativas en la mortalidad a los días 14 a 28 con remdesivir en comparación con placebo en pacientes con COVID-19. Se observó que era significativamente mejor que el placebo para disminuir la necesidad de medidas de apoyo (ventilación no invasiva, oxígeno de alto flujo o ventilación mecánica) en pacientes con un nivel de progresión de OMS de 6-7²⁶ o superior en los días 14 a 28.

La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) autorizó el uso de emergencia del remdesivir para el tratamiento de pacientes hospitalizados con enfermedad grave por COVID-19 (definida como la presencia de saturación de oxígeno $\leq 94\%$ en aire ambiente, o que requiere oxígeno suplementario, ventilación mecánica u oxigenación de membrana extracorpórea)²⁷. La decisión tomada en mayo de 2020 estuvo basada en los datos preliminares del estudio ACTT-1⁹ y del ensayo abierto patrocinado por *Gilead* que evaluó diferentes duraciones del tratamiento con remdesivir¹⁰.

Con base principalmente en el estudio ACTT-1, en ese mismo mes, se aprobó el uso del remdesivir en Japón; y, el 25 de junio, el Comité de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) decidió otorgar autorización condicional para el uso de remdesivir para el tratamiento de COVID-19 en adultos y adolescentes con neumonía que requieren oxígeno suplementario²⁸.

DISCUSIÓN

Dado que se trata de una enfermedad viral, en COVID-19 existe una plausibilidad biológica para el uso de remdesivir en pacientes afectados por este virus. Los estudios preclínicos realizados *in vitro*, *in vivo*, o ambos en

TABLA 3. Información del remdesivir en documentos, guías e informes rápidos publicados.

Documento	Recomienda remdesivir en infección por SARS-CoV-2	Comentarios
Recomendaciones del Ministerio de Salud de la Nación Argentina ¹⁶	No	No hay evidencia que apoye el empleo de un tratamiento antiviral o inmunomodulador específico excepto en contexto de un ensayo clínico
Guía NICE ^{*17}	No aplica	Revisión Concluye que los resultados actuales deben considerarse con cautela, menciona el acortamiento en tiempo de recuperación, sin disminución en la mortalidad
Guía Surviving Sepsis Campaign ¹⁸	No	No hay pruebas suficientes para emitir una recomendación sobre el uso de remdesivir en adultos con enfermedad crítica
Guía OMS ^{†19}	No	Recomienda que no se administre fuera del contexto de ensayos clínicos
Documento Técnico del Ministerio de Sanidad de España (AEMPS) ^{‡15}	Sí	En pacientes hospitalizados con enfermedad grave§ Se recomienda priorizar la inclusión en los ensayos clínicos ya autorizados en marcha
Guía del Instituto de Salud Pública de Bélgica ²⁰	Sí	Uso compasivo o en un ensayo clínico En pacientes con enfermedad grave o crítica¶
Vademécum de la sección de Lombardía de la SIMIT ^{**21}	Sí	Tratamiento compasivo para pacientes en estado crítico
Guía IDSA ^{††22}	Sí	En pacientes hospitalizados con enfermedad grave (recomendación condicional, moderada certeza de evidencia)
Guía NIH ^{‡‡23}	Sí	En pacientes hospitalizados con enfermedad grave

* Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica del Reino Unido (NICE, por sus siglas en inglés); † Organización Mundial de la Salud;

‡ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; § enfermedad grave: saturación de oxígeno $\leq 94\%$ en aire ambiente, que requiere oxígeno suplementario, ventilación mecánica u oxigenación por membrana extracorpórea; || ≥ 1 de los siguientes: frecuencia respiratoria $\geq 30/\text{min}$ (adultos), $\geq 40/\text{min}$ (niños < 5), saturación de oxígeno $\leq 93\%$, relación PaO₂/FiO₂ < 300 , infiltrados pulmonares $> 50\%$ del campo pulmonar dentro de 24-48 horas; ¶ ≥ 1 de los siguientes: síndrome de dificultad respiratoria aguda, sepsis, conciencia alterada, insuficiencia multiorgánica; ** Sociedad Italiana de Enfermedades Infecciosas y Tropicales (SIMIT, por sus siglas en italiano); †† Sociedad de Enfermedades Infecciosas de Estados Unidos de América (IDSA, por sus siglas en inglés); ‡‡ Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos de América (NIH, por sus siglas en inglés).
Fuente: elaboración propia.

modelos animales, demostraron que remdesivir tuvo un efecto antiviral en infecciones por SARS-CoV-2, virus del Ébola, SARS-CoV, MERS-CoV y virus Nipah^{4,5,29}.

No obstante, estas evidencias no siempre se traducen en resultados positivos en estudios clínicos. Antes de la pandemia de SARS-CoV-2, se estudió este fármaco en un solo ensayo clínico en pacientes con enfermedad por el virus del Ébola, con resultados desalentadores. Al comparar el tratamiento con remdesivir y un tratamiento con anticuerpos monoclonales obtenidos a partir de plasma de pacientes recuperados de la enfermedad, se observó que la muerte a los 28 días fue mayor en el grupo tratado con remdesivir (53,1% versus 49,7%)¹⁴.

La información clínica proveniente del uso de remdesivir en pacientes con COVID-19 mostró resultados positivos en estudios de reportes de casos⁶. Sin embargo, es oportuno recordar que estos estudios son descriptivos y no permiten extraer conclusiones respecto a la eficacia clínica de los medicamentos.

Al hacer foco en los ensayos clínicos, se observa que el estudio de Grein y col.¹¹ presenta sesgos importantes relacionados con la ausencia de cálculo de tamaño muestral, el tamaño pequeño de la cohorte, la ausencia de un grupo control, la falta de especificación de las

variables del estudio y la existencia de un claro conflicto de intereses, ya que la compañía farmacéutica (*Gilead*) no solo patrocinó el estudio, sino que diseñó el programa, elaboró el protocolo, recopiló los datos, realizó los análisis estadísticos y supervisó la realización del estudio. Se debe tener presente que este tipo de ensayos abiertos no controlados no constituyen una evidencia cualitativa que permita determinar la eficacia de un tratamiento.

En el ensayo clínico aleatorizado publicado por Wang y col.⁸, que enroló pacientes adultos internados por COVID-19 grave, el tratamiento con remdesivir no se asoció con beneficios clínicos relevantes y estadísticamente significativos. Debido a su interrupción prematura, sus resultados requieren confirmación en otros estudios.

Los datos preliminares del estudio ACTT-1⁹ son la principal evidencia que permitió registrar el remdesivir para la indicación de infección por COVID-19 en agencias reguladoras de países y regiones con vigilancia sanitaria alta como Estados Unidos y Europa. Si bien los resultados de este estudio son alentadores, solo se observó una mejora en el tiempo de recuperación (variable primaria) de cuatro días respecto del tratamiento de sostén, dato que tiene escasa relevancia clínica. A su vez, esta variable pri-

maria no era la que se protocolizó en el inicio del estudio y tiene un nivel alto de subjetividad, ya que incluye el alta médica u hospitalización con fines de control, en vez de basarse en escalas o parámetros de gravedad objetivos. Además, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad, consecuencia principal a evitar, entre los grupos estudiados. Tampoco se ofrece información respecto de qué otros tratamientos estaban recibiendo los pacientes, esencial para realizar un análisis crítico de los resultados. Este estudio presenta datos preliminares; se debe contar con la información completa para establecer conclusiones definitivas.

Los organismos e instituciones internacionales que analizaron el remdesivir para el tratamiento de pacientes con COVID-19 brindan recomendaciones heterogéneas. En el caso del Ministerio de Salud de la Nación de Argentina¹⁶, no se incluye este fármaco dentro de las recomendaciones; sin embargo, participa del estudio Solidarity, en el que pueden enrolarse pacientes locales para que reciban dicho medicamento.

Solidarity es un ensayo clínico multicéntrico internacional promovido por la OMS en el que participan, por el

momento, Argentina, Bahrein, Canadá, España, Francia, Irán, Noruega, Sudáfrica, Suiza y Tailandia. Se espera que los resultados de este estudio generen evidencia sólida sobre la seguridad y la eficacia de medicamentos como el remdesivir para la terapia contra COVID-19³⁰.

Se debe tener en cuenta que aún no se conoce bien el perfil de efectos adversos de remdesivir, aunque se han informado casos de insuficiencia renal o hipotensión grave y elevación de enzimas hepáticas que pueden complicar aún más la evolución de los pacientes con COVID-19 en situación crítica.

CONCLUSIÓN

Con base en el análisis del cuerpo de evidencias actuales presentadas, y a la espera de los resultados de los ensayos clínicos aleatorizados en curso, el uso de remdesivir en pacientes con COVID-19 podría recomendarse solo en el contexto de ensayos clínicos controlados que cuenten con la aprobación adecuada en cada país y que permitan generar la mejor evidencia disponible para una toma de decisiones terapéuticas informada.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES: No hubo conflicto de intereses durante la realización del estudio.

Cómo citar este artículo: Dorati C, Mordujovich-Buschiazzo P, Buschiazzo H, Marin GH. Revisión narrativa: Remdesivir: cuál es la evidencia para su utilización en el tratamiento de la infección por COVID-19. *Rev Argent Salud Pública*. 2020;12 Supl COVID-19: e9.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Organización Mundial de la Salud. WHO Director General's opening remarks at the media briefing on COVID-19. [Internet]. Ginebra. OMS; 2020 (citado 15 May 2020). Disponible en: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
- Gordon C, Tchesnokov E, Feng J, Porter D, Götte M. The antiviral compound remdesivir potently inhibits RNA dependent RNA polymerase from Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J Biol Chem* 2020;295:4773-79.
- Sanders J, Monogue M, Jodlowski T, Cutrell J. Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA* 2020;323(18):1824-36.
- Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res* 2020;30(3):269-71.
- Williamson B, Feldmann F, Schwarz B, Meade K, Porter D, Schulz J, et al. Clinical benefit of remdesivir in rhesus macaques infected with SARS-CoV-2. [Internet]. bioRxiv 2020.04.15.0431666 (citado 12 May 2020). Disponible en: <https://doi.org/10.1101/2020.04.15.043166>
- Holshue M, DeBolt C, Lindquist S, Lofy K, Wiesman J, Bruce H, et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N Engl J Med* 2020; 382(10):929-36.
- Hillaker E, Belfer J, Bondici A, Murad H, Dumkow L. Delayed initiation of remdesivir in a COVID-19 positive patient. *Pharmacotherapy* 2020; 40(6):592-98.
- Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2020; 395:1569-78.
- Beigel J, Tomashek K, Dodd L, Mehta A, Zingman B, Kalil A, et al. Remdesivir for the treatment of COVID-19: preliminary report. *N Engl J Med* 2020 May 22. Doi: 10.1056/NEJMoa2007764
- Goldman J, Lye D, Hui D, Marks K, Bruno R, Montejano R, et al. Remdesivir for 5 or 10 days in patients with severe COVID-19. *N Engl J Med*. 2020 May 27. doi: 10.1056/NEJMoa2015301
- Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A, et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe COVID-19. *N Engl J Med* 2020; 382(24):2327-36.
- European Medicine Agencies. Summary on compassionate use: remdesivir. [Internet]. Ámsterdam: EMA; 2020 (citado 17 May 2020). Disponible en https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/summary-compassionate-use-remdesivir-gilead_en.pdf
- Saiz Fernández LC. Remdesivir como potencial terapia frente al COVID-19. [Internet]. Servicio Navarro de Salud, International Society of Drugs Bulletins, Bitn. 2020; 3 (citado 10 Jun 2020). Disponible en: https://es.cochrane.org/sites/es.cochrane.org/files/public/uploads/COVID-19-cochrane_navarra_informe_remdesivir_25-05-2020.pdf
- Mulangu S, Dodd L, Davey R, Tshiani O, Proschan M, Mukadi D, et al. A randomized, controlled trial of Ebola virus disease therapeutics. *N Engl J Med* 2019; 381:2293-303.
- Agencia Española de Medicamentos y productos Sanitarios. Tratamientos disponibles sujetos a condiciones especiales de acceso para el manejo de

- la infección respiratoria por SARS-CoV-2. [Internet]. Madrid: AEMPS; 2020 (citado 2 Jun 2020). Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-covid%e2%80%9119/tratamientos-disponibles-para-el-manejo-de-la-infeccion-respiratoria-por-sars-cov-2/>
16. Ministerio de Salud de la Nación Argentina. Recomendaciones condicionales para el abordaje terapéutico de COVID-19 - Versión 2.0. 29 de mayo de 2020. [Internet]. Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación Argentina; 2020 (citado 30 Jun 2020). Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/salud/coronavirus-COVID-19/abordaje-terapeutico>
 17. National Institute for Health and Care Excellence. Remdesivir for treating hospitalised patients with suspected or confirmed COVID-19. [Internet]. Manchester: NICE; 2020 (citado 22 Jun 2020). Disponible en: <https://www.nice.org.uk/advice/es27/evidence/evidence-review-pdf-8771329261>
 18. Alhazzani W, Møller M, Arabi Y, Loeb M, Gong M, Fan E, et al. Surviving sepsis campaign: guidelines on the management of critically ill adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med* 2020; 46:854-87.
 19. Organización Mundial de la Salud. Clinical management of COVID-19. Interim guidance. [Internet]. Ginebra: OMS; 2020 (citado 28 Jun 2020). Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-covid-19>
 20. Van Ierssel S, Dauby N, Boitteau E, Huits R. Interim Clinical Guidance for adults with suspected or confirmed COVID-19 in Belgium. Version 11. [Internet] (citado 25 Jun 2020). Disponible en: https://covid-19.sciensano.be/sites/default/files/Covid19/COVID-19_InterimGuidelines_Treatment_ENG.pdf
 21. Lombardy Section of the Italian Society of Infectious and Tropical Diseases. Vademecum for the treatment of people with COVID-19. *Le Infezioni in Medicina* 2020; 2:143-52.
 22. Bhimraj A, Morgan R, Hirsch A, Lavergne V, Baden L, Chi-Chung V, et al. Infectious Diseases Society of America: Guidelines on the treatment and management of patients with COVID-19. [Internet]. Arlington: IDSA; 2020 (citado 27 Jun 2020). Disponible en: <https://www.idsociety.org/COVID-19guidelines>
 23. National Institutes of Health. COVID-19 treatment guidelines panel. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment guidelines. [Internet]. Bethesda: NIH; 2020 (citado 28 Jun 2020). Disponible en: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
 24. Organización Mundial de la Salud. Ongoing living update of potential COVID-19 therapeutics: summary of rapid systematic reviews. 16 de junio de 2020. [Internet]. Ginebra: OMS; 2020 (citado 18 Jun 2020). Disponible en: <https://www.paho.org/en/documents/ongoing-living-update-potential-covid-19-therapeutics-summary-rapid-systematic-reviews>
 25. Cochrane. Living mapping and living systematic review of Covid-19 studies. [Internet] (citado 25 Jun 2020). Disponible en: https://covid-nma.com/living_data/index.php
 26. Organización Mundial de la Salud. R&D Blueprint, novel coronavirus. COVID-19 therapeutic trial synopsis. [Internet]. Ginebra: OMS; 2020 (citado 1 Sep 2020). Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/covid-19-therapeutic-trial-synopsis>
 27. Food and Drug Administration. Remdesivir EUA letter of authorization. [Internet]. Maryland: FDA; 2020 (citado 10 Jun 2020). Disponible en: <https://www.fda.gov/media/137564/download>
 28. European Medicine Agencies. First COVID-19 treatment recommended for EU authorisation. [Internet]. Ámsterdam: EMA; 2020 (citado 26 Jun 2020). Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/first-covid-19-treatment-recommended-eu-authorisation>
 29. Ko W, Rolain J, Lee N, Chen P, Huang C, Lee P, et al. Arguments in favour of remdesivir for treating SARS-CoV-2 infections. *Int J Antimicrob Agents* 2020; 55(4):105933.
 30. Organización Mundial de la Salud. "Solidarity" clinical trial for COVID-19 treatments. [Internet]. Ginebra: OMS; 2020 (citado 30 Jun 2020). Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments>



Esta obra está bajo una licencia de *Creative Commons* Atribución-No Comercial-Compartir Igual 4.0 Internacional. Reconocimiento – Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No comercial – esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso.