

Título	Resumen de evidencia: uso de antiviral Remdesivir en pacientes probables o confirmados covid-19
Código de Identificación	ETES COVID Remdesivir IH 03222020
Área Solicitante	COVID-191. Comité de Crisis en Salud Publica Keralty
Nombre	COVID-191. Comité de Crisis en Salud Publica Keralty
Fecha de Respuesta	22 03 2020
Fecha de Actualización	31 07 2020

Preguntas:

1. ¿Hay evidencia de uso del remdesivir en pacientes probables o confirmados COVID-19 ?

Metodología:

Se realizó una Revisión Sistemática Rápida (Manual de Revisiones Sistemáticas Rápidas. Instituto Global de Excelencia Clínica. 2019)

Términos de Búsqueda: COVID 19, Remdesivir, Coronavirus, SARS-CoV-2, Veklury.

Tipos de estudio: Consensos de sociedades científicas, Guías de práctica clínica (GPC), revisiones sistemáticas de la literatura (RSL), meta análisis, ensayos clínicos y otros estudios primarios.

Fuentes de Información: Pubmed y Scopus.

Antecedentes: Se documenta que en Estados Unidos se inició un estudio clínico para evaluar el remdesivir en el tratamiento del COVID-19

Resumen de la Evidencia:

Pregunta 1.

Sí hay evidencia que el remdesivir es útil en pacientes con enfermedades por coronavirus(1,2,3,6). “Aunque el SARS-CoV y el SARS-CoV-2 comparten sólo el 82% de la identidad de la secuencia de ARN, su ARN polimerasa dependiente del ARN (RdRp) comparte el 96% de la identidad de la secuencia. Por lo tanto, es probable que los medicamentos dirigidos a las proteínas RdRp virales del SARS-CoV sean eficaces para el SARS-CoV-2.” Hay evidencia de efectividad in vitro y modelos animales del remdesivir en el manejo de infecciones por SARS-CoV(4,5).

Existe evidencia en usar como potencial blanco farmacológico las proteínas de la ARN polimerasa dependiente del ARN (RdRp), con medicamentos tales como el favipiravir y analogos fleximeros del aciclovir (1,3,4,6).

En un estudio doble ciego, aleatorizado y controlado por placebo realizado por Beigel et al (2020) de remdesivir intravenoso en adultos hospitalizados con Covid-19 con evidencia de afectación del tracto respiratorio inferior se encontró que era beneficios “Los pacientes fueron asignados al azar para recibir ya sea remdesivir (200 mg de dosis de carga en el día 1, seguido de 100 mg diarios hasta 9 días adicionales) o placebo hasta 10 días. El resultado principal fue el tiempo de recuperación, definido por el alta del hospital o la hospitalización con fines de control de la infección únicamente. Un total de 1063

pacientes se sometieron a la aleatoriedad. La junta de vigilancia de los datos y la seguridad recomendó el pronto desenmascaramiento de los resultados sobre la base de las conclusiones de un análisis que mostró que el tiempo de recuperación del grupo con el remdesivir era más corto. Los resultados preliminares de los 1059 pacientes (538 asignados a remdesivir y 521 al placebo) con datos disponibles después de la aleatorización indicaron que los que recibieron remdesivir tuvieron una mediana de tiempo de recuperación de 11 días (intervalo de confianza [IC] del 95%, 9 a 12), en comparación con 15 días (IC del 95%, 13 a 19) en los que recibieron el placebo (cociente de tasas de recuperación, 1,32; IC del 95%, 1,12 a 1,55; $P < 0,001$). Las estimaciones de Kaplan-Meier de la mortalidad a los 14 días fueron del 7,1% con el remdesivir y del 11,9% con el placebo (cociente de riesgos para la muerte, 0,70; IC del 95%, 0,47 a 1,04). Se notificaron efectos adversos graves en 114 de los 541 pacientes del grupo de remdesivir que se sometieron a la aleatorización (21,1%) y en 141 de los 522 pacientes del grupo de placebo que se sometieron a la aleatorización (27,0%)." (Beigel et al., 2020)

En un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo y multicéntrico en diez hospitales de Hubei, China conducido por Wang et al (2020) no se encontró evidencia de mejoría con el uso del remdesivir "Los pacientes elegibles fueron adultos (de ≥ 18 años) admitidos en el hospital con infección por SARS-CoV-2 confirmada por laboratorio, con un intervalo desde el inicio de los síntomas hasta el ingreso de 12 días o menos, una saturación de oxígeno del 94% o menos en el aire de la habitación o una relación entre la presión parcial de oxígeno arterial y el oxígeno inspirado fraccionado de 300 mm Hg o menos, y una neumonía confirmada radiológicamente. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una proporción de 2:1 al remdesivir intravenoso (200 mg en el día 1 seguido de 100 mg en los días 2-10 en infusiones diarias únicas) o el mismo volumen de infusiones de placebo durante 10 días. A los pacientes se les permitió el uso concomitante de lopinavir-ritonavir, interferones y corticosteroides. El criterio de valoración primario fue el tiempo hasta la mejoría clínica hasta el día 28, definido como el tiempo (en días) desde la aleatorización hasta el punto de un descenso de dos niveles en una escala ordinal de seis puntos del estado clínico (de 1=descargado a 6=muerte) o dado de alta vivo del hospital, lo que ocurriera primero. El análisis primario se hizo en la población con intención de tratamiento (ITT) y el análisis de seguridad se hizo en todos los pacientes que comenzaron su tratamiento asignado. Entre el 6 de febrero de 2020 y el 12 de marzo de 2020, 237 pacientes fueron reclutados y asignados al azar a un grupo de tratamiento (158 a remdesivir y 79 a placebo); un paciente del grupo de placebo que se retiró después de la aleatorización no fue incluido en la población ITT. El uso de remdesivir no se asoció con una diferencia en el tiempo de mejoría clínica (proporción de riesgo 1-23 [IC del 95%: 0-87-1-75]). Aunque no es estadísticamente significativo, los pacientes que recibieron remdesivir tuvieron un tiempo numéricamente más rápido para la mejoría clínica que los que recibieron placebo entre los pacientes con una duración de los síntomas de 10 días o menos (cociente de riesgos instantáneos 1-52 [0-95-2-43]). Se notificaron eventos adversos en 102 (66%) de 155 receptores de remdesivir frente a 50 (64%) de 78 receptores de placebo. Se suspendió el remdesivir antes de tiempo debido a eventos adversos en 18 (12%) pacientes versus cuatro (5%) pacientes que suspendieron el placebo antes de tiempo." (Wang et al., 2020)

En un estudio aleatorizado abierto, de fase 3, realizado por Goldman et al (2020) en el que participaron pacientes hospitalizados con infección confirmada de SARS-CoV-2, saturación de oxígeno del 94% o menos mientras respiraban aire ambiental y pruebas radiológicas de neumonía, se concluyó que sí hay mejoría en los pacientes con remdesivir, sin embargo en el estudio no hay controles. En el estudio publicado "los pacientes fueron asignados al azar en una proporción de 1:1 para recibir remdesivir intravenoso durante 5 o 10 días. Todos los pacientes recibieron 200 mg de remdesivir el día 1 y 100 mg una vez al día en los días siguientes. El punto final primario fue el estado clínico en el día 14, evaluado en una escala ordinal de 7 puntos. En total, 397 pacientes se sometieron a un tratamiento

aleatorio y comenzaron a recibirlo (200 pacientes durante 5 días y 197 durante 10 días). La duración media del tratamiento fue de 5 días (rango intercuartil, 5 a 5) en el grupo de 5 días y de 9 días (rango intercuartil, 5 a 10) en el grupo de 10 días. Al inicio, los pacientes asignados al azar al grupo de 10 días tenían un estado clínico significativamente peor que los asignados al grupo de 5 días ($P = 0,02$). Para el día 14, una mejora clínica de 2 puntos o más en la escala ordinal se produjo en el 64% de los pacientes del grupo de 5 días y en el 54% del grupo de 10 días. Después de ajustar el estado clínico inicial, los pacientes del grupo de 10 días tuvieron una distribución en el estado clínico al día 14 que fue similar a la de los pacientes del grupo de 5 días ($P = 0,14$). Los eventos adversos más comunes fueron náuseas (9% de los pacientes), empeoramiento de la insuficiencia respiratoria (8%), nivel elevado de alanina aminotransferasa (7%) y estreñimiento (7%).” (Goldman et al., 2020).

Se encontraron estudios de cohorte prospectivo y retrospectivo de baja calidad en el proceso de revisión por lo cual no fueron incluidos.

Posiciones de Organismos de Salud

La posición predominante sobre el uso del remdesivir es exclusivamente intrahospitalario, en pacientes que requieren oxígeno suplementario, pero que no lo requerían en alto flujo al iniciar el remdesivir. Ver tabla 1.

Nombre	Posición
Food and Drug Administration (FDA)	Autorización de uso de emergencia (EUA) para permitir el uso de emergencia del producto no aprobado Veklury (remdesivir) para el tratamiento de la enfermedad coronavírica 2019 (COVID-19), presunta o confirmada por el laboratorio, en adultos y pacientes pediátricos hospitalizados con enfermedades graves. La enfermedad grave se define como los pacientes con una saturación de oxígeno (SpO_2) $\leq 94\%$ en el aire de la habitación o que requieren oxígeno suplementario o que requieren ventilación mecánica o que requieren oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) (FDA, 2020).
Agencia Europea del Medicamento (EMA)	autorización de comercialización condicional a Veklury (remdesivir) para el tratamiento de COVID-19 en adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad con neumonía que requieren oxígeno suplementario. (EMA, 2020)
National Institutes of Health (NIH)	La recomendación para pacientes con COVID-19 que reciben oxígeno suplementario pero que no requieren oxígeno de alto flujo, ventilación mecánica no invasiva o invasiva, o ECMO es usar Remdesivir durante 5 días o hasta el alta hospitalaria, lo que ocurra primero (NIH, 2020)
National Institute for Clinical Excellence (NICE)	Los factores a considerar cuando se utiliza remdesivir como una opción de tratamiento para COVID-19 en pacientes con enfermedad leve, moderada o severa, incluyen el momento de inicio del tratamiento al comienzo de los síntomas, la severidad de la enfermedad (esto incluye la necesidad de apoyo de oxígeno, ventilación no invasiva, ventilación invasiva o apoyo a los órganos, la mayoría de los pacientes en los estudios tenían COVID19 severo) y el estado clínico subyacente del paciente y la edad. (NICE, 2020)

Fuente: elaboración propia a partir de las fuentes citadas.

Recomendaciones:

1. En este momento existen datos limitados que soportan el uso de Remdesivir para el tratamiento rutinario de COVID-19.
2. El uso del Remdesivir para el tratamiento de COVID-19 está condicionado a casos específicos, tal y como se ha aprobado alrededor del mundo.
3. La evidencia del uso del Remdesivir para el tratamiento está en proceso de cambio y evolución, y se debe continuar su monitoreo como una potencial alternativa para el manejo de los pacientes con COVID-19.

Recomendaciones para los Médicos

1. La recomendación para pacientes con COVID-19 que reciben oxígeno suplementario pero que no requieren oxígeno de alto flujo, ventilación mecánica no invasiva o invasiva, o ECMO es usar Remdesivir durante 5 días o hasta el alta hospitalaria, lo que ocurra primero (NIH, 2020)
2. Si un paciente que está en tratamiento con oxígeno suplementario mientras recibe remdesivir progresa y requiere oxígeno de alto flujo, ventilación mecánica no invasiva o invasiva, o ECMO, el curso de remdesivir debe ser completado. (NIH, 2020).
3. No hay evidencia para usar remdesivir en pacientes con COVID-19 que requieren oxígeno de alto flujo, ventilación no invasiva, ventilación mecánica o ECMO. (NIH, 2020)
4. En pacientes que no han mostrado mejoría clínica después de 5 días de tratamiento con remdesivir, se sugiere extender la duración total del tratamiento hasta 10 días. (NIH, 2020).

Recomendaciones para la comunidad:

1. El manejo del COVID-19 está en evolución, el Remdesivir no es aún una alternativa de tratamiento rutinario.
2. Si tiene inquietudes o dudas por favor consulte a su médico, al programa o a las líneas de orientación Keralty.

Bibliografía:

1. Agostini, M. L., Andres, E. L., Sims, A. C., Graham, R. L., Sheahan, T. P., Lu, X., Smith, E. C., Case, J. B., Feng, J. Y., Jordan, R., Ray, A. S., Cihlar, T., Siegel, D., Mackman, R. L., Clarke, M. O., Baric, R. S., & Denison, M. R. (2018). Coronavirus Susceptibility to the Antiviral Remdesivir (GS-5734) Is Mediated by the Viral Polymerase and the Proofreading Exoribonuclease. *mBio*, 9(2), e00221-18. <https://doi.org/10.1128/mBio.00221-18>
2. Wang, M., Cao, R., Zhang, L., Yang, X., Liu, J., Xu, M., Shi, Z., Hu, Z., Zhong, W., & Xiao, G. (2020). Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell research*, 30(3), 269–271. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>
3. Dong, L., Hu, S., & Gao, J. (2020). Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Drug discoveries & therapeutics*, 14(1), 58–60. <https://doi.org/10.5582/ddt.2020.01012>
4. Lu H. (2020). Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019-nCoV). *Bioscience trends*, 14(1), 69–71. <https://doi.org/10.5582/bst.2020.01020>
5. Beigel JH, Nam HH, Adams PL, et al. Advances in respiratory virus therapeutics - A meeting report from the 6th isirv Antiviral Group conference. *Antiviral Res.* 2019;167:45–67. doi:10.1016/j.antiviral.2019.04.006
6. Martinez M. A. (2020). Compounds with therapeutic potential against novel respiratory 2019 coronavirus. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, AAC.00399-20. Advance online publication. <https://doi.org/10.1128/AAC.00399-20>

7. Wang, Y., Zhang, D., Du, G., Du, R., Zhao, J., Jin, Y., Fu, S., Gao, L., Cheng, Z., Lu, Q., Hu, Y., Luo, G., Wang, K., Lu, Y., Li, H., Wang, S., Ruan, S., Yang, C., Mei, C., Wang, Y., ... Wang, C. (2020). Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* (London, England), 395(10236), 1569–1578. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31022-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31022-9)
8. Augustin, M., Hallek, M., & Nitschmann, S. (2020). Remdesivir for patients with severe COVID-19. *The Internist*, 61 (6), 644-645. <https://doi.org/10.1007/s00108-020-00800-5>
9. National Institutes of Health (NIH). (2020). Potential Antiviral Drugs Under Evaluation for the Treatment of COVID-19 updated 24 July 2020. Consultado el 30 de julio de 2020 en <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/antiviral-therapy/>
10. Goldman, J. D., Lye, D., Hui, D. S., Marks, K. M., Bruno, R., Montejano, R., Spinner, C. D., Galli, M., Ahn, M. Y., Nahass, R. G., Chen, Y. S., SenGupta, D., Hyland, R. H., Osinusi, A. O., Cao, H., Blair, C., Wei, X., Gaggar, A., Brainard, D. M., Towner, W. J., ... GS-US-540-5773 Investigators (2020). Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. *The New England journal of medicine*, NEJMoa2015301. Advance online publication. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2015301>
11. Agencia Europea del Medicamento (EMA). (2020). First COVID-19 treatment recommended for EU authorization. Consultado el 31 de julio de 2020 en https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/first-covid-19-treatment-recommended-eu-authorisation_en.pdf
12. Food and Drug Administration (FDA). (2020). Fact sheet for health care providers emergency use authorization (eua) of veklury® (remdesivir). Consultado el 31 de Julio de 2020 en <https://www.fda.gov/media/137566/download>
13. National Institute for Clinical Excellence (NICE). (2020). Remdesivir for treating hospitalised patients with suspected or confirmed COVID-19 <https://www.nice.org.uk/advice/es27/evidence/evidence-review-pdf-8771329261>