



UNIVERSIDAD TÉCNICA PARTICULAR DE LOJA
La Universidad Católica de Loja

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

CARRERA DE MEDICINA

Tratamiento antiviral de Covid-19: revisión de la utilidad de Remdesivir

Trabajo de titulación previo a la obtención del título de:

MEDICO

Autor: Erique Sigcho, Bethoven Santiago

Director: Rodríguez Pinto, Daniel Enrique

LOJA

2023



Esta versión digital, ha sido acreditada bajo la licencia Creative Commons 4.0, CC BY-NC-SA: Reconocimiento-No comercial-Compartir igual; la cual permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra, mientras se reconozca la autoría original, no se utilice con fines comerciales y se permiten obras derivadas, siempre que mantenga la misma licencia al ser divulgada. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.es>

2023

Aprobación del director del Trabajo de Titulación

Loja, 13 de septiembre de 2023

Doctora.

María Irene Carrillo Mayanquer

Directora de la Carrera de Medicina

Ciudad. -

De mi consideración:

Me permito comunicar que, en calidad de director del presente Trabajo de Titulación denominado: Tratamiento antiviral de Covid-19: revisión de la utilidad de Remdesivir realizado por Bethoven Santiago Erique Sigcho ha sido orientado y revisado durante su ejecución, así mismo ha sido verificado a través de la herramienta de similitud académica institucional, y cuenta con un porcentaje de coincidencia aceptable. En virtud de ello, y por considerar que el mismo cumple con todos los parámetros establecidos por la Universidad, doy mi aprobación a fin de continuar con el proceso académico correspondiente.

Particular que comunico para los fines pertinentes.

Atentamente,

Dr. Daniel Enrique Rodríguez Pinto

C.I.: 1708251580

Correo electrónico: derodriguez22@utpl.edu.ec

Declaración de autoría y cesión de derechos

“Yo, Bethoven Santiago Erique Sigcho, declaro y acepto en forma expresa lo siguiente:

Ser autor del Trabajo de Titulación denominado: Tratamiento antiviral de Covid-19: revisión de la utilidad de Remdesivir, de la Titulación de Medicina, específicamente de los contenidos comprendidos en: Introducción, Marco Teórico, Método de la Investigación, Resultados, Discusión, Conclusiones, siendo Daniel Enrique Rodríguez Pinto, director del presente trabajo; también declaro que la presente investigación no vulnera derechos de terceros ni utiliza fraudulentamente obras preexistentes. Además, ratifico que las ideas, criterios, opiniones, procedimientos y resultados vertidos en el presente trabajo investigativo, son de mi exclusiva responsabilidad. Eximo expresamente a la Universidad Técnica Particular de Loja y a sus representantes legales de posibles reclamos o acciones judiciales o administrativas, en relación a la propiedad intelectual de este trabajo.

Que la presente obra, producto de mis actividades académicas y de investigación, forma parte del patrimonio de la Universidad Técnica Particular de Loja, de conformidad con el artículo 20, literal j), de la Ley Orgánica de Educación Superior; y, artículo 91 del Estatuto Orgánico de la UTPL, que establece: “Forman parte del patrimonio de la Universidad la propiedad intelectual de investigaciones, trabajos científicos o técnicos y tesis de grado que se realicen a través, o con el apoyo financiero, académico o institucional (operativo) de la Universidad”, en tal virtud, cedo a favor de la Universidad Técnica Particular de Loja la titularidad de los derechos patrimoniales que me corresponden en calidad de autor/a, de forma incondicional, completa, exclusiva y por todo el tiempo de su vigencia.

La Universidad Técnica Particular de Loja queda facultada para ingresar el presente trabajo al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública, en cumplimiento del artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Firma:

Autor: Bethoven Santiago Erique Sigcho

C.I.: 1105181588

Correo electrónico: bserique@utpl.edu.ec

Dedicatoria

Dedico este trabajo a mi familia... especialmente a mi madre, por ser el pilar de todo lo que hago, por su apoyo incondicional y por impulsarme para ser una mejor persona, a mis amigos, por hacer de este camino más ameno y por acompañarme en cada una de las etapas vividas a lo largo de la carrera. Finalmente, dedico este trabajo a todas aquellas personas que una vez fueron parte importante de mi vida, quienes me vieron crecer y me ayudaron a madurar.

Agradecimiento

Agradezco a mis maestros por guiarme estos años, a la universidad, por permitirme convertirme en un profesional, agradezco especialmente a mi tutor por su importante ayuda que fue vital en la realización de este trabajo. Agradezco finalmente a mi familia y amigos, y todos quienes de alguna manera estuvieron presentes. Gracias a todos.

.

Índice de contenido

Carátula.....	I
Aprobación del director del Trabajo de Titulación.....	II
Declaración de autoría y cesión de derechos	III
Dedicatoria.....	V
Agradecimiento	VI
Índice de contenido.....	VII
Resumen	1
Abstract.....	2
Introducción.....	3
Justificación.....	3
Preguntas	4
Objetivos	4
Objetivo General.....	4
Objetivos Específicos	4
Capitulo uno	5
Marco teórico.....	5
1.1. Covid-19	5
1.1.1. Epidemiología	5
1.1.2. Patogénesis.....	6
1.1.3. Presentación clínica	7
1.1.4. Diagnóstico	7
1.2. Remdesivir	8
1.2.1. Mecanismo de acción.....	8
1.2.2. Farmacodinamia y farmacocinética	8
1.2.3. Seguridad y tolerancia	9
1.2.4. Usos antes de la pandemia	9
Capitulo dos.....	11
Método de la investigación.....	11
2.1. Estrategia de Búsqueda	11

2.2. Criterios de Inclusión	11
2.3. Criterios de Exclusión	12
Capitulo tres	13
Resultados	13
3.1. Diagrama de Flujo de Resultados.....	13
Figura 1	13
3.2. Resultados Obtenidos.....	14
Tabla 1	14
3.3. Desarrollo de Resultados.....	15
4.3.1. Tabla con los Resultados de los Estudios Seleccionados	15
Tabla 2.....	15
3.3.2. Descripción de los artículos	29
Capitulo cuatro	57
Discusión	57
4.1. Eficacia del tratamiento con remdesivir.....	57
4.2. Factores que afectan el uso del remdesivir	59
4.3. Efectos adversos	60
Conclusiones.....	62
Referencias.....	63

Índice de Tablas

Tabla 1. <i>Ecuaciones de búsqueda y resultados obtenidos</i>	14
Tabla 2. <i>Resultados de los estudios seleccionados</i>	15

Índice de Figuras

Figura 1. <i>Diagrama de flujo de resultados</i>	13
--	----

Resumen

Por el beneficio potencial demostrado *in vitro* contra SARS-CoV-2, remdesivir, un inhibidor de la ARN polimerasa que bloquea la replicación de este virus, fue aprobado por la FDA para su uso en emergencia durante la pandemia de Covid-19. De esto surgieron varios ensayos que demostraron su eficacia para el tratamiento de la enfermedad; sin embargo, otros ensayos no demostraron ningún beneficio con su uso, por lo que surgió polémica acerca de la eficacia de remdesivir, ya que algunos organismos lo recomiendan como parte del tratamiento, y otros lo desaconsejan. En esta revisión se analizan varios artículos como ensayos clínicos, informes de caso y estudios de ciencias básicas para ofrecer una narrativa sobre la utilidad de remdesivir en el tratamiento de Covid-19 y la seguridad del mismo. Los resultados muestran hallazgos discordantes en cuanto a la eficacia, que podrían deberse a diferencias en la población de estudio, gravedad de la enfermedad, tiempo de inicio del tratamiento, duración del tratamiento, comorbilidades, etc. Remdesivir podría ser de utilidad durante la fase de replicación viral y en la mayoría de pacientes tiene un buen perfil de seguridad, sin efectos adversos significativos comparados con el placebo.

Palabras claves: Covid-19, Remdesivir, Eficacia, SARS-CoV-2.

Abstract

Due to the potential benefit demonstrated *in vitro* against SARS-CoV-2, remdesivir, an RNA polymerase inhibitor which blocks viral replication, was approved by the FDA for emergency use during the pandemic caused by Covid-19. After this, several trials emerged that demonstrated its efficacy for the treatment of the disease; however, other trials did not demonstrate any benefit with its use, which is why controversy arose about the efficacy of remdesivir, since some organizations recommend it as part of the treatment, and others advise against it. In this review, several articles such as clinical trials, case reports and basic science studies are analyzed to offer a narrative on the usefulness of remdesivir in the treatment of Covid-19 and its safety. The results show discordant findings regarding efficacy, which could be due to differences in the study population, severity of the disease, time of treatment initiation, duration of treatment, comorbidities, etc. Remdesivir could be useful during the viral replication phase and has a good safety profile in most patients, with no significant adverse effects compared to placebo.

Keywords: Covid-19, Remdesivir, Efficacy, SARS-Cov-2.

Introducción

Justificación

La pandemia generada por la aparición de la nueva enfermedad Covid-19 ha generado miles de muertes, y aún más hospitalizaciones, lo que llevó a la saturación de los sistemas de salud de varios países. Al ser una enfermedad nueva, las opciones de tratamiento son limitadas, por lo que se comenzaron varias investigaciones para determinar un tratamiento eficaz capaz de reducir la mortalidad y el tiempo de recuperación de los pacientes hospitalizados. Remdesivir fue probado en modelos animales contra MERS-CoV y SARS-Cov-1 (Beigel et al., 2019), demostrando eficacia en estos experimentos, así mismo demostró utilidad como tratamiento para ébola (J. Wang et al., 2021), por lo que resultaba un tratamiento posible para el nuevo virus SARS-CoV-2. También se demostró que era capaz de inhibir la replicación viral *in vitro* (Choy et al., 2020), por lo que se comenzó con su uso de emergencia durante la pandemia. Ensayos clínicos como el ACTT-1 demostraron que remdesivir era capaz de acortar el tiempo de hospitalización, lo que supuso un beneficio para los hospitales saturados por la pandemia. Por estas y otras evidencias constatadas por la FDA, remdesivir fue aprobado por la misma, el 22 de octubre de 2020 para su uso en pacientes graves, sin embargo, esta aprobación fue motivo de controversia, pues varios investigadores consideran que la evidencia a favor de remdesivir no es sólida. Esta negativa a la aprobación de remdesivir es avalada por el estudio Solidarity Trial, el cual demostró que remdesivir no ofrecía ningún beneficio en el tratamiento de Covid-19, lo que ha generado preocupación, pues el motivo de la apresurada aprobación pudo deberse a presión política y no a evidencia de su utilidad (Irfan, 2020).

Es por ello que la OMS en su guía sobre el manejo clínico de Covid-19 no recomienda su uso independientemente de la gravedad de la enfermedad, a menos que se trate de ensayos clínicos (Organización Mundial de la Salud, 2020). En contraste, la National Institutes of Health (NIH) en su guía recomienda utilizar remdesivir en enfermedad leve a moderada con factores de riesgo para progresión a enfermedad grave (Covid-19 Treatment Guidelines Panel, 2022), así mismo la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (IDSA),

recomienda el uso de remdesivir en enfermedad leve, moderada y grave que no requiera ingreso a UCI (Infectious Diseases Society of America, 2022).

Por otro lado, también existe debate acerca del costo/beneficio del remdesivir, pues con la evidencia actual, el uso de remdesivir en pacientes con Covid-19 es poco rentable, y su precio es demasiado elevado para los beneficios que podría ofrecer (Whittington et al., 2022). Además, la empresa Gilead, principal fabricante de remdesivir, ha generado ingresos de más de 750 millones de dólares, y se piensa que la misma se está aprovechando de la crisis generada por la pandemia, dado que el precio de venta es demasiado elevado comparado con el coste de fabricación (Beasley, 2020).

Por todo ello se ha generado una gran controversia alrededor del tema, por lo que es pertinente realizar una revisión de la bibliografía acerca del uso de remdesivir como parte del tratamiento de Covid-19.

Preguntas

- ¿Es el remdesivir superior al placebo?
- ¿En qué momento es más útil administrar remdesivir?
- ¿En qué tipos de pacientes se puede tener beneficio?
- ¿Con que otros fármacos se pueden combinar?

Objetivos

Objetivo General

- ✓ Revisar la literatura científica para ofrecer una narrativa sobre la utilidad de remdesivir en el tratamiento antiviral de Covid-19.

Objetivos Específicos

- ✓ Conocer las posibles causas de los criterios opuestos sobre el uso de remdesivir en Covid-19.
- ✓ Conocer las circunstancias en las que el remdesivir podría ser útil para tratar Covid-19.
- ✓ Conocer la seguridad del remdesivir en pacientes con Covid-19.

Capítulo uno

Marco teórico

1.1. Covid-19

Covid-19 es una enfermedad causada por el coronavirus SARS-CoV-2, que provoca síntomas respiratorios debido a la activación de respuestas inflamatorias en el sujeto infectado; neumonía y síndrome de dificultad respiratoria aguda son complicaciones de la enfermedad (Anka et al., 2020). Es altamente contagiosa, y se transmite por vía aérea, en gotitas de fluidos respiratorios (aunque se han constatado otras vías de transmisión); se propaga fácilmente de persona a persona, lo que dificulta su contención (Rahman et al., 2021).

La enfermedad comenzó como un brote a finales del año 2019 en los mercados de Wuhan, posiblemente como una enfermedad zoonótica. Teniendo como huésped a los murciélagos, debido a su contacto directo y consumo en los mercados; estas teorías se basan en que el genoma del SARS-CoV-2 tiene un 96% de similitud con el genoma del beta coronavirus hallado en los murciélagos en el año 2013 (Salian et al., 2021).

“El 24 de febrero de 2020, la OMS reconoció que el SARS-CoV-2 tiene el potencial de propagarse a nivel mundial y causar un brote pandémico. Posteriormente, el 11 de marzo de 2020, la OMS declaró la Covid-19 como pandemia” (A. Sharma et al., 2021).

1.1.1. Epidemiología

La enfermedad afecta a personas de cualquier edad, sexo o raza, siendo más grave en personas con otras comorbilidades o factores de riesgo asociados. El virus puede sobrevivir durante periodos de tiempo variables (generalmente días) al depositarse en superficies y teniendo condiciones favorables para su supervivencia (Chilamakuri & Agarwal, 2021).

“Hasta el 26/12/2020, había aproximadamente 80500000 casos confirmados de Covid-19 en todo el mundo, incluidas 1700000 muertes relacionadas, con una tasa de

letalidad del 2,2 %. La tasa de letalidad varía entre países, estimada de 0 a más del 20%” (Rahman et al., 2021).

Además, hasta el momento han ido surgiendo nuevas olas de contagios por nuevas variantes del virus. Esto se asocia a la falta de medidas preventivas para evitar el contagio y la relajación por parte de los gobiernos en cuanto a la aplicación de dichas medidas, por lo que se han ido reportando aumentos de casos en varios países, superior a la primera ola del 2020 (Rahman et al., 2021).

1.1.2. Patogénesis

El virus se transmite de persona a persona en partículas, que se unen a los receptores ACE-2 en las células nasales. Allí, el virus se replica e infecta las vías de conducción del tracto respiratorio superior, produciendo síntomas como: fiebre, malestar y tos. Sin embargo, el sistema inmune logra un control adecuado en la mayoría de los pacientes y su respuesta es limitada; a pesar de ello el individuo es altamente contagioso (Osuchowski et al., 2021).

En enfermedad de mayor gravedad el virus alcanza las vías respiratorias inferiores, específicamente los neumocitos tipo II, por el mismo receptor ACE-2. Ahí comienza a replicarse y las células infectadas comienzan a liberar varios mediadores de la inflamación, como citocinas, interferones y TNF- α (Parasher, 2021). El receptor ACE-2 está también presente en otros órganos como el corazón, el páncreas, riñón e intestino, por lo que el virus puede invadir también estos órganos y provocar disfunción de los mismos (Rahman et al., 2021).

Esta cascada de eventos produce una respuesta inflamatoria excesiva que se conoce como “tormenta de citocinas”, que atrae células como linfocitos CD4, linfocitos CD8 y neutrófilos, lo cual puede causar daño tisular tanto local como sistémico (Anka et al., 2020).

Finalmente, los neumocitos sufren apoptosis y se produce liberación de los virus contenidos en su interior, los cuales vuelven a infectar a las células adyacentes; de esta manera el ciclo de infección y muerte de los neumocitos tipo I y II termina por provocar síndrome de dificultad respiratoria aguda (Parasher, 2021).

1.1.3. Presentación clínica

La mayoría de los pacientes tienen entre cuarenta y setenta años de edad (Parasher, 2021). Los pacientes infectados tienen un periodo de incubación de 4 a 15 días, luego de lo cual desarrollan varios síntomas no específicos que pueden ir desde personas asintomáticas o con enfermedad leve, a personas con enfermedad fulminante. Las manifestaciones que se presentan con mayor frecuencia incluyen tos, fiebre, malestar general, mialgias, pérdida de olfato y de gusto (Salian et al., 2021).

El 80% de los pacientes tienen enfermedad leve y el 15% pueden tener progresión de la enfermedad que se manifiesta con disnea, hipoxia e infiltrados pulmonares en los exámenes de imagen. Solamente el 5% progresa a enfermedad fulminante que se caracteriza por síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), shock, acidosis metabólica, coagulopatía y falla multiorgánica (Rahman et al., 2021).

1.1.4. Diagnóstico

Debido a las diferentes manifestaciones clínicas entre los pacientes con Covid-19, es necesario realizar un diagnóstico precoz de la enfermedad para prevenir su propagación. Las pruebas utilizadas deben ser económicas, rápidas y precisas; para ello generalmente se usan hisopados nasofaríngeos, o muestras de esputo (A. Sharma et al., 2021).

Cualquier prueba aplicable para detectar ARN podría ser útil como método diagnóstico ya que el SARS-CoV-2 es un virus ARN. Dado que previamente ya se habían desarrollado pruebas de detección similares para MERS-CoV y SARS-CoV-1, hoy en día la prueba preferida para detección de SARS-CoV-2 es la reacción en cadena de polimerasa (PCR) y la disponible más ampliamente es la RT-PCR o PCR de transcriptasa inversa (Vandenberg et al., 2020). La sensibilidad de esta prueba es del 70-75% (Salian et al., 2021).

Hay otras pruebas que pueden resultar útiles para el diagnóstico de Covid-19; entre ellas tenemos las siguientes:

Exámenes de laboratorio: se puede encontrar "linfopenia, leucopenia, leucocitosis y trombocitopenia. Reactantes de fase aguda, como la proteína C reactiva y la velocidad de eritrosedimentación, también pueden ser útiles" (Salian et al., 2021).

Exámenes de imagen: se puede realizar radiografía o tomografía computarizada; esta última tiene 98% de sensibilidad. En enfermedad de la vía respiratoria baja se pueden encontrar opacidades pulmonares en vidrio deslustrado y áreas consolidadas; aunque en la mitad de los pacientes las imágenes pueden ser normales (A. Sharma et al., 2021).

Ultrasonido: Se puede usar en pacientes críticos que no pueden ser fácilmente movilizados para observar los pulmones en caso de sospecha de derrame pleural y el corazón, para observar la función cardíaca por posibles complicaciones cardiovasculares (Salian et al., 2021).

Ensayos serológicos e inmunológicos: se los realiza con muestras de suero y se puede encontrar elevaciones de las citocinas IL-6, IL-2, IL-7 e IL-10 (A. Sharma et al., 2021).

1.2. Remdesivir

Remdesivir es un fármaco análogo de nucleósido de amplio espectro con actividad antiviral *in vitro* para SARS-CoV-2 y otros virus, habiendo mostrado eficacia en modelos animales (Choy et al., 2020; Malin et al., 2020).

1.2.1. Mecanismo de acción

Remdesivir inhibe la ARN polimerasa dependiente de ARN, enzima vital para la replicación del virus. El fármaco se metaboliza a un trifosfato de nucleósido, el cual es el metabolito activo que compite en la incorporación en el ARN del virus replicante con los nucleósidos naturales, lo cual retrasa los procesos posteriores en la replicación (Malin et al., 2020; J. Wang et al., 2021).

1.2.2. Farmacodinamia y farmacocinética

Remdesivir es metabolizado hasta formar su metabolito activo que “Al actuar como un análogo del ATP, el trifosfato de remdesivir compite con el ATP para la integración en las cadenas de ARN virales nacientes mediante la ARN polimerasa dependiente de ARN” (Lamb, 2020). Esto impide que la síntesis del ARN finalice.

Remdesivir tiene una unión a proteínas moderada, con fracción libre de 12.1%. Su vida media es de alrededor de una hora y su excreción renal es baja, menor al 10% (Jorgensen et al., 2020).

1.2.3. Seguridad y tolerancia

En general el uso de remdesivir es seguro y bien tolerado, y los eventos adversos graves (grado 3: evento adverso que exige la retirada del fármaco y comienzo de tratamiento inmediato para salvar la vida; o 4: evento adverso de un fármaco que provoca la muerte del paciente) son poco usuales cuando se usa dosis menores a 225 mg por día hasta por quince días. Los efectos adversos relacionados en pacientes sanos son elevaciones transitorias de las transaminasas. Sin embargo, en embarazadas y menores de 18 años los datos son insuficientes (Malin et al., 2020).

En pacientes con Covid-19 los efectos adversos más comunes son flebitis, erupción cutánea, diarrea, náuseas e insuficiencia respiratoria. Los efectos adversos graves incluyen shock, falla multiorgánica y lesión renal (A. K. Singh et al., 2020).

1.2.4. Usos antes de la pandemia

Remdesivir anteriormente fue desarrollado para tratar el virus del ébola. Sin embargo, a día de hoy se suspendió su uso para esa indicación, pues se pudo constatar la superioridad terapéutica de los anticuerpos monoclonales; por otro lado, la actividad contra coronavirus ha hecho que se tome en cuenta este fármaco como posible tratamiento para Covid-19 (Lamb, 2020).

Además de su utilidad en la infección por el virus del ébola, remdesivir ha demostrado eficacia contra otros virus como el Nipah, virus sincitial respiratorio y también coronavirus endémicos y zoonóticos (Lamb, 2020).

Los ensayos en animales mostraron que remdesivir tiene actividad profiláctica y terapéutica contra virus ARN, principalmente los virus respiratorios de oriente medio MERS-

CoV y también SARS-CoV-1 (Beigel et al., 2019). También tiene actividad antiviral contra RSV, VHC y varios paramixovirus (Malin et al., 2020).

Capítulo dos

Método de la investigación

2.1. Estrategia de Búsqueda

Para realizar esta revisión narrativa se buscó artículos relacionados con el tema de investigación en las bases de datos PubMed y en la Biblioteca virtual en salud (BVS) para artículos originales, ensayos clínicos, estudios observacionales, estudios de cohorte, análisis de bases de datos, estudios experimentales, prospectivos, retrospectivos y reportes de casos desde el año 2020 hasta 2022 en idioma inglés. Se usaron descriptores, como “Remdesivir”, “Covid-19”, “SARS-CoV-2” y “Pneumonia”, también se usaron palabras clave de artículos relevantes, como “Survival”, “Viral pneumonia”, “Treatment outcome”, y “moderate–severe symptoms”, junto con operadores booleanos (AND, OR, NOT) para combinarlos según los requerimientos de la búsqueda y reducir el número de resultados.

Una vez aplicados los filtros, los resultados arrojaron 840 estudios entre las dos bases de datos revisadas por título y resumen, de los cuales se descartaron estudios que no cumplieron con los criterios de inclusión y los objetivos, para obtener finalmente 27 artículos.

En la base de datos PubMed se seleccionaron 26 estudios y en la Biblioteca virtual en salud se seleccionó 1 estudio. Se incluyeron estudios con texto completo gratuito, en idioma inglés, desde el año 2020, que se relacionen con la eficacia de remdesivir en Covid-19 con diferentes grados de severidad, su asociación con otros fármacos, uso en poblaciones de embarazadas, efectos adversos y vías de administración. Se excluyeron estudios que no cumplieran con los objetivos de la investigación y artículos de revisión o metaanálisis.

2.2. Criterios de Inclusión

- Tipo de artículo: artículos originales, incluidos ensayos clínicos, estudios observacionales, estudios de cohorte, análisis de bases de datos, estudios experimentales, prospectivos, retrospectivos y reportes de casos
- Estudios acordes con los objetivos.
- Disponibilidad de texto: Texto completo gratis.

- Idioma: inglés.
- Año de publicación: 2020-2022.

2.3. Criterios de Exclusión

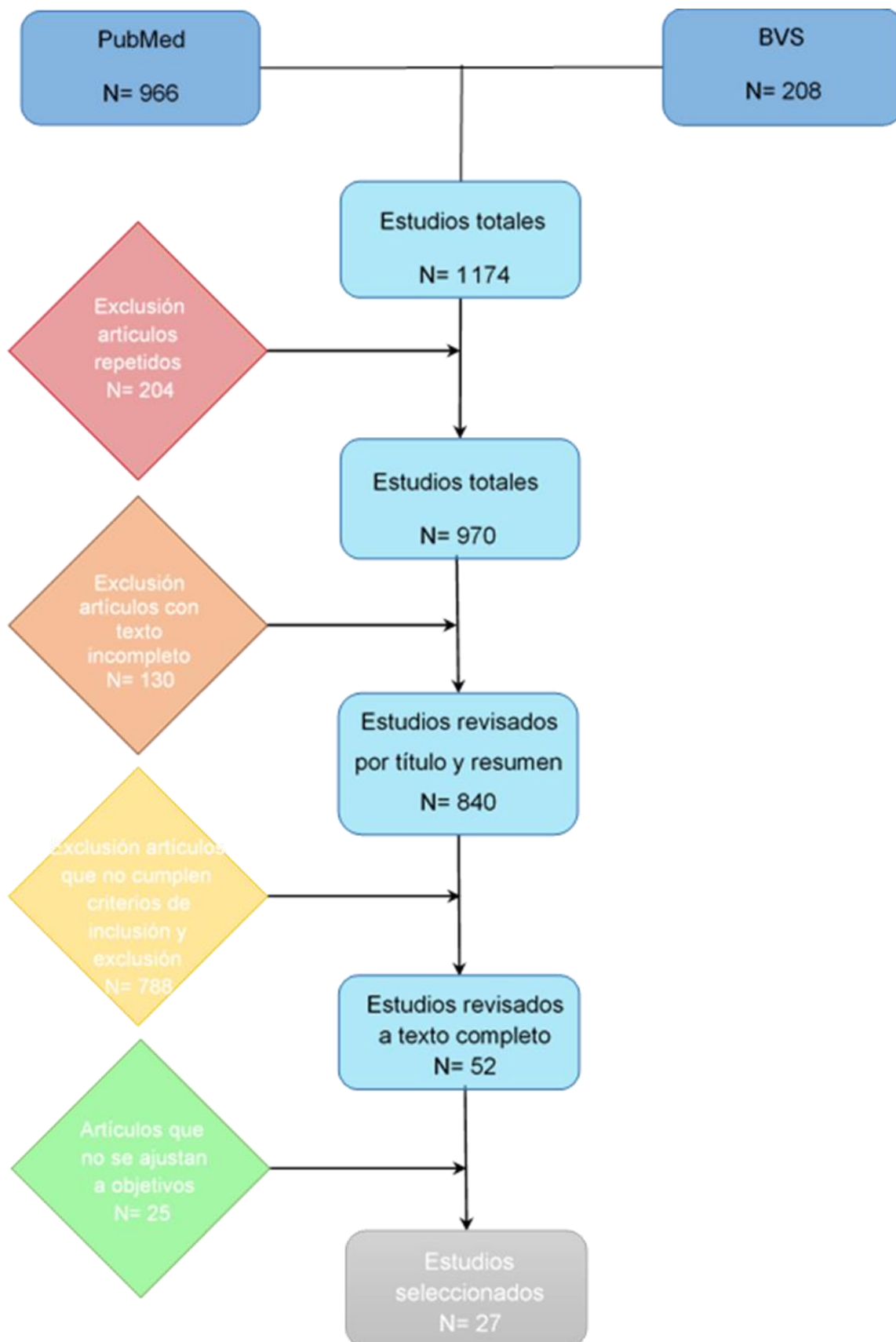
- Se excluyeron libros, revisiones bibliográficas y metaanálisis.
- Se excluyeron los artículos repetidos en otras bases.
- Artículos sin texto completo.
- Estudios no relacionados con los objetivos.

Capítulo tres

Resultados

3.1. Diagrama de Flujo de Resultados

Figura 1

Diagrama de flujo de resultados

3.2. Resultados Obtenidos

Tabla 1

Ecuaciones de búsqueda y resultados obtenidos

Base de datos	Descriptores y operadores booleanos (Ecuación de búsqueda)	Resultados	Limitadores
PubMed	("remdesivir" [Supplementary Concept]) AND "Covid-19"[Mesh] AND "Pneumonia"[Mesh] NOT Review NOT Meta-Analysis	347	<ul style="list-style-type: none"> - Disponibilidad de texto: Texto completo gratis. - Idioma: inglés. - Se incluyen textos desde el año 2020. - Se excluyeron libros, revisiones bibliográficas y metaanálisis.
	((((remdesivir) AND (Covid-19)) AND (Survival)) NOT (Review)) NOT (Meta-Analysis)	303	
	((((remdesivir) AND (Covid-19)) AND (treatment outcome)) NOT (review)) NOT (Meta-Analysis)	167	
	((((Remdesivir[Title/Abstract]) AND (Covid-19[Title/Abstract])) AND (Viral pneumonia[Title/Abstract])) NOT (Review)) NOT (Meta-Analysis)	14	
	((((Remdesivir) AND (Covid-19)) AND (moderate-severe symptoms)) NOT (Review)) NOT (Meta-Analysis)	5	
Biblioteca virtual en Salud (BVS)	(ti:(remdesivir)) AND (ti:(covid-19)) AND (fulltext:("1" OR "1") AND db:("LILACS" OR "BIGG" OR "SESP" OR "BRISA" OR "coleccionaSUS" OR "ARGMSAL" OR "BINACIS") AND type_of_study:("clinical_trials" OR "prognostic_studies" OR "case_reports" OR "diagnostic_studies" OR "etiology_studies" OR "observational_studies") AND la:("en") AND (year_cluster:[2020 TO 2022])	4	<ul style="list-style-type: none"> - Disponibilidad de texto: Texto completo. - Idioma: inglés. - Se incluyen textos desde el año 2020. - Se excluyeron libros, revisiones bibliográficas y metaanálisis. - Se excluyó la base de datos Medline.

3.3. Desarrollo de Resultados

3.3.1. Tabla con los Resultados de los Estudios Seleccionados

Tabla 2

Resultados de los estudios seleccionados

Autor	País/año	Título	Tipo de estudio	Tamaño de la muestra	GR	Objetivo del estudio	Conclusiones
Michael Ohi, Donald Miller, Brian Lund, Takaaki Kobayashi, Kelly Richardson Miell, Brice Beck, Bruce Alexander, Kristina Crothers, Mary Vaughan Sarrazin	Estados Unidos, 2021	Asociación del tratamiento con remdesivir con supervivencia y duración de estadía hospitalaria en veteranos estadounidenses hospitalizados con Covid-19	Estudio de cohorte retrospectivo	2344	B	Examinar las asociaciones entre el tratamiento con remdesivir y la supervivencia y la duración de la estancia hospitalaria entre las personas hospitalizadas con Covid-19 en entornos de atención de rutina.	No hubo mejoría en la supervivencia de los pacientes tratados con remdesivir. La estancia hospitalaria fue mayor en comparación con el grupo de control.
Andre Kalil, Thomas Patterson, Aneesh	Multinacional, 2021	Baricitinib más remdesivir para adultos	Ensayo doble ciego,	1033	A	Conocer si el tratamiento	Remdesivir más baricitinib son capaces de reducir el

Mehta, Kay Tomashek, Cameron Wolfe, Varduhi Ghazaryan, Vincent Marconi, Guillermo Ruiz-Palacios, Lanny Hsieh, Susan Kline, et al.		hospitalizados con Covid-19	aleatorizado y controlado con placebo			combinado con remdesivir y baricitinib mejora el tiempo de recuperación e induce mejoría clínica en pacientes con diagnóstico de Covid-19 moderada o grave.	tiempo de hospitalización y acelerar la mejoría clínica en comparación con remdesivir solo.
Lakshmi Mahajan, A P Singh, Gifty	India, 2021	Desenlaces clínicos del uso de remdesivir en pacientes con Covid-19 moderado a severo: un estudio prospectivo aleatorizado	Estudio prospectivo aleatorizado	70	B	Evaluar la mejoría en los resultados clínicos inducida por el tratamiento con remdesivir durante cinco días.	Remdesivir en comparación con el tratamiento estándar no mostró mejores resultados en cuanto a la mortalidad ni tampoco mejoró el tiempo de recuperación de estos pacientes.
Dibya Sharma, Aparajita Deb, Phulen Sarma, Bipadabhanjan Mallick, Prithwiraj Bhattacharjee	India, 2021	Seguridad y eficacia comparativas de remdesivir versus remdesivir más terapia de plasma convaleciente (TPC) y el efecto del	Estudio observacional	95	B	Evaluar la seguridad y eficacia comparativas de remdesivir versus la combinación de	No hubo diferencia en la eficacia ni en la seguridad de remdesivir solo o acompañado de plasma convaleciente, por lo que la

		momento de iniciación de remdesivir en pacientes con Covid-19: un estudio observacional del noreste de la India				remdesivir y plasma convaleciente y el efecto del inicio temprano versus tardío de remdesivir.	TPC no tiene ningún beneficio adicional.
Robert Gottlieb, Carlos Vaca, Roger Paredes, Jorge Mera, Brandon Webb, Gilberto Perez, Godson Oguchi, Pablo Ryan, Bibi Nielsen, Michael Brown, et al.	Multinacional , 2022	Remdesivir temprano para prevenir progresión a Covid-19 severo en pacientes ambulatorios	Ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	562	A	Evaluar la eficacia y seguridad de un ciclo de remdesivir de 3 días en pacientes con Covid-19 no hospitalizados de alto riesgo.	El tratamiento con remdesivir por al menos tres días en estos pacientes fue eficaz en comparación con los pacientes tratados con placebo, ya que fue capaz de reducir la probabilidad de muerte u hospitalización en un 87%.
Marco Falcone, Lorenzo Roberto Suardi, Giusy Tiseo, Chiara Barbieri, Lisa Giusti, Valentina Galfo, Arianna Forniti, Claudio Caroselli, Leonardo Della Sala, Sara	Italia, 2022	Uso temprano de remdesivir y riesgo de progresión de la enfermedad en pacientes hospitalizados con Covid-19 leve a moderado	Estudio observacional prospectivo	312	B	Evaluar si el uso temprano de remdesivir está asociado con una progresión reducida de Covid-19 en una cohorte homogénea de	El tratamiento temprano con remdesivir puede reducir un 51% la progresión de la enfermedad y se considera un factor protector para evitarla.

Tempini, Chukwuma Okoye, Fabio Monzani, Francesco Menichetti						pacientes con Covid-19 de leve a moderado.	
Christoph Spinner, Robert Gottlieb, Gerard Criner, José Ramón Arribas López, Anna Maria Cattelan, Alex Soriano Viladomiu, Onyema Ogbuagu, Prashant Malhotra, Kathleen Mullane, Antonella Castagna, et al.	Multinacional , 2020	Efecto de remdesivir vs el cuidado estándar sobre el estado clínico a 11 días en pacientes con Covid-19 moderado: un ensayo clínico aleatorizado	Ensayo clínico aleatorizado.	584	A	Investigar la eficacia del tratamiento con remdesivir por 5 o 10 días en comparación con el manejo estándar, sobre el estado clínico al 11vo día después de iniciado el tratamiento.	Los resultados del estudio muestran que el tratamiento con remdesivir durante cinco días en los pacientes con Covid-19 tuvieron una mejoría clínica a los 11 días estadísticamente significativa en comparación con los pacientes tratados durante 10 días y los que solamente recibieron tratamiento estándar; entre estos dos últimos grupos no se encontró diferencia significativa. Sin embargo, la importancia clínica de estos resultados es incierta.
Zeno Pasquini, Roberto Montalti,	Italia, 2020	Efectividad del remdesivir en pacientes con Covid-	Estudio observaciona	25	B	Evaluar la eficacia clínica del	La mortalidad en los pacientes que recibieron

Chiara Temperoni, Benedetta Canovari, Mauro Mancini, Michele Tempesta, Daniela Pimpini, Nicoletta Zallocco, Francesco Barchiesi		19 bajo ventilación mecánica en una UCI italiana	I retrospectivo			remdesivir en pacientes con Covid-19 bajo ventilación mecánica.	remdesivir fue significativamente menor en comparación con los pacientes que no lo recibieron, por lo que se puede concluir que el remdesivir es capaz de proporcionar beneficios en la supervivencia de estos pacientes.
Andre Kalil, Aneesh Mehta, Thomas Patterson, Nathaniel Erdmann, Carlos Gomez, Mamta Jain, Cameron Wolfe, Guillermo M Ruiz- Palacios, Susan Kline, Justino Regalado Pineda	Multinacional , 2021	Eficacia de interferón beta-1a más remdesivir comparado con remdesivir sólo en adultos hospitalizados con Covid- 19: un ensayo doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, de fase 3	Ensayo doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo	969	A	Comparar la eficacia del interferón beta-1a en combinación con remdesivir en comparación con remdesivir solo en pacientes hospitalizados con Covid-19.	No existe ninguna diferencia significativa en cuanto a la eficacia del tratamiento con remdesivir solo y el tratamiento aunado a interferón beta- 1a. El uso de este último en pacientes que requirieron oxígeno de alto flujo se asoció a deterioro clínico.
François Montastruc, Samuel Thuriot, Geneviève Durrieu	Francia, 2020	Enfermedades hepáticas con el uso de remdesivir para coronavirus 2019	Análisis de farmacovigila ncia de VigiBase	387	C	Investigar el perfil de seguridad hepática asociado con remdesivir en pacientes con Covid-19.	En comparación con otros medicamentos, el uso de remdesivir tiene mayor riesgo de presentar trastornos hepáticos. Pues

							se asoció con elevaciones de AST, ALT y bilirrubina.
Meghan Vermillion, Eisuke Murakami, Bin Ma, Jared Pitts, Adrian Tomkinson, Davin Rautiola, Darius Babusis, Hammad Irshad, Dustin Siegel, Cynthia Kim, et al.	Estados Unidos, 2021	El remdesivir inhalado reduce la carga viral en un modelo de primate no humano de infección por SARS-CoV-2	Estudio experimental	24 (monos)	NA	Informar sobre la farmacocinética, biodistribución, seguridad y eficacia de una solución inhalada de remdesivir evaluada en el modelo preclínico de infección por SARS-CoV-2 de mono verde africano.	El remdesivir inhalado ha demostrado eficacia cuando es administrado luego de ocho horas de la infección en dosis de 0,35mg/kg. Esta dosis inhalada es igualmente eficaz que dosis de 10mg/kg en primera dosis, seguido de 5mg/kg, el resto de dosis administradas por vía IV.
Jason Goldman, David Lye, David Hui, Kristen Marks, Raffaele Bruno, Rocio Montejano, Christoph Spinner, Massimo Galli, Mi-Young Ahn, Ronald Nahass, et al.	Multinacional, 2020	Remdesivir por 5 o 10 días en pacientes con Covid-19 severo	Ensayo aleatorizado, abierto, de fase 3	397	A	Evaluar la eficacia de remdesivir por 5 o 10 días en pacientes con Covid-19 severo.	No hubo diferencia significativa en cuanto a la eficacia del tratamiento con remdesivir de cinco o diez días en los pacientes con enfermedad grave, pero sin ventilación mecánica.

John Beigel, Kay Tomashek, Lori Dodd, Aneesh Mehta, Barry Zingman, Andre Kalil, Elizabeth Hohmann, Helen Chu, Annie Luetkemeyer, Susan Kline, et al.	Multinacional , 2020	Remdesivir para el tratamiento de Covid-19 – reporte final	Ensayo doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo.	1062	A	Evaluar la eficacia clínica y la seguridad de remdesivir en comparación con placebo.	El uso de remdesivir es capaz de disminuir el periodo en que se recuperaron los pacientes hospitalizados, pues la mediana de días hasta la recuperación de los pacientes del grupo de remdesivir fue de diez días en comparación con el grupo de control, cuya mediana de recuperación fue de 15 días.
Karim Ali, Tanweer Azher, Mahin Baqi, Alexandra Binnie, Sergio Borgia, François Carrier, Yiorgos Alexandroa Cavayas, Nicolas Chagnon, Matthew Cheng, John Conly, et al.	Canadá, 2022	Remdesivir para el tratamiento de pacientes hospitalizados con Covid- 19 en Canadá: un ensayo aleatorizado controlado	Ensayo controlado aleatorio.	1267	A	Estimar el efecto del tratamiento con remdesivir en comparación con la atención estándar, para pacientes hospitalizados con Covid-19 en Canadá.	El remdesivir tiene un efecto significativo en reducir la mortalidad y necesidad de ventilación mecánica en pacientes con Covid-19.
Yeming Wang, Dingyu Zhang, Guanhua Du,	China, 2020	Remdesivir en adultos con Covid-19 severo: un ensayo multicéntrico	Ensayo multicéntrico, aleatorizado,	237	A	Evaluar el efecto del remdesivir intravenoso en	No hubo diferencia estadísticamente significativa entre ambos

Ronghui Du, Jianping Zhao, Yang Jin, Shouzhi Fu, Ling Gao, Zhenshun Cheng, Qiaofa Lu, et al.		aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo	doble ciego, controlado con placebo			adultos hospitalizados con Covid-19 grave.	grupos en cuanto al tiempo de recuperación de los pacientes, mortalidad o tiempo en eliminar el virus.
Aldo Marrone, Riccardo Nevola, Ausilia Sellitto, Domenico Cozzolino, Ciro Romano, Giovanna Cuomo, Concetta Aprea, Michelangelo Palou Schwartzbaum, Carmen Ricozzi, Simona Imbriani, Luca Rinaldi, Klodian Gjeloshi, Andrea Padula, Roberta Ranieri, Carolina Ruosi, Luciana Agnese Meo, Marianna Abitabile, Francesca Cinone,	Italia, 2022	Remdesivir más dexametasona versus dexametasona sola para tratamiento de pacientes con Covid-19 que requieren terapia de oxígeno suplementaria: un estudio prospectivo controlado no aleatorizado	Estudio prospectivo controlado no aleatorizado	151	B	Evaluar el efecto de la combinación de remdesivir más dexametasona sobre la mortalidad de pacientes con Covid-19 que requerían terapia con oxígeno.	El uso de remdesivir más dexametasona es eficaz para reducir la mortalidad a los 30 días en pacientes con Covid-19 que requieren oxígeno. Además, mejora el tiempo de hospitalización y disminuye la carga viral.

Caterina Carusone, Luigi Elio Adinolfi							
Florence Ader, Maude Bouscambert- Duchamp, Maya Hites, Nathan Peiffer-Smadja, Julien Poissy, Drifa Belhadi, Alpha Diallo, Minh-Patrick Lê, Gilles Peytavin, Thérèse Staub, Richard Greil, Jérémy Guedj, Jose- Artur Paiva, Dominique Costagliola, Yazdan Yazdanpanah, Charles Burdet, France Mentré, Grupo DisCoVeRy	Francia, 2022	Remdesivir más los cuidados estándar versus los cuidados estándar solos para el tratamiento de pacientes ingresados al hospital con Covid-19 (DisCoVeRy): un ensayo de fase 3, aleatorizado, controlado, de etiqueta abierta	Ensayo de fase 3, aleatorizado, controlado y abierto	857	A	Evaluar la eficacia clínica de remdesivir más el estándar de atención en comparación con el estándar de atención solo en pacientes ingresados en el hospital con Covid-19, con indicación de oxígeno o asistencia ventilatoria.	No hubo diferencia significativa del uso de remdesivir más cuidados estándar o cuidados estándar solos, en cuanto a la mejoría clínica, mortalidad, ni tampoco en la aparición de eventos adversos.
Annalucia Biancofiore, Antonio Mirijello, Maria Puteo, Maria Di	Italia, 2022	El remdesivir reduce significativamente la carga viral de SARS-CoV- 2 en hisopados	Estudio retrospectivo de casos y controles	45	B	Evaluar el efecto de remdesivir sobre la carga viral de SARS-	El uso de remdesivir resulta efectivo para disminuir la carga viral en hisopados nasofaríngeos en pacientes

Viesti, Maria Labonia, Massimiliano Copetti, Salvatore De Cosmo, Renato Lombardi, Grupo CSS-Covid-19		nasofaríngeos de pacientes hospitalizados con Covid-19: un estudio retrospectivo de casos y controles				CoV-2 en hisopos nasofaríngeos en una muestra de pacientes tratados con el fármaco, en comparación con pacientes que no recibieron el tratamiento antiviral.	con Covid-19 hospitalizados.
Alaaeldin Abdelmajid, Wala Osman, Huda Musa, Hisham Elhiday, Waqar Munir, Muna Al Maslamani, Eman Zeyad Elmekaty	Catar, 2021	La terapia con remdesivir causa bradicardia en pacientes con Covid-19: dos reportes de caso	Informes de dos casos	2	C	Describir un probable evento adverso de bradicardia relacionado con la terapia con remdesivir.	La bradicardia es un evento adverso que se debería tomar en cuenta al administrar remdesivir como tratamiento de Covid- 19. Sin embargo, no está clara la relación que tiene el remdesivir con la bradicardia en estos pacientes.
Yudianto Budi Saroyo, Amanda Rumondang, Irene Sinta Febriana,	Indonesia, 2021	Tratamiento con remdesivir para Covid-19 en pacientes embarazadas con síntomas moderados a	Informe de serie de casos	5	C	Describir la seguridad del uso de remdesivir en embarazadas.	En estos casos las pacientes mostraron una mejoría clínica con el uso de remdesivir y una menor estancia en hospitalización,

Achmad Kemal Harzif, Rima Irwinda		severos: reporte de serie de casos.					sin efectos secundarios significativos ni para la madre ni para el feto, con negativización de la PCR después de finalizar el tratamiento con remdesivir.
Susan Olender, Theresa Walunas, Esteban Martinez, Katherine Perez, Antonella Castagna, Su Wang, Dax Kurbegov, Parag Goyal, Diego Ripamonti, Bindu Balani	Multinacional, 2021	Remdesivir versus cuidados estándar para enfermedad por infección por coronavirus 2019 severa: un análisis de mortalidad a los 28 días	Análisis comparativo	1767	B	Evaluar la recuperación clínica el día 14 y la mortalidad por todas las causas el día 28.	Remdesivir temprano es útil para acortar el tiempo de recuperación y disminuir la mortalidad en pacientes tratados con este medicamento.
Laura Vangeel, Winston Chiu, Steven De Jonghe, Piet Maes, Bram Slechten, Joren Raymenants, Emmanuel André, Pieter Leyssen, Johan Neyts, Dirk Jochmans	Bélgica, 2022	Remdesivir, molnupiravir y nirmatrelvir permanecen activos contra el SARS-CoV-2 Omicron y otras variantes de cuidado	Estudio experimental	NA	NA	Evaluar la actividad antiviral <i>in vitro</i> de remdesivir, molnupiravir y sus nucleósidos respectivos, y el inhibidor de la proteasa viral nirmatrelvir contra	Estos medicamentos siguen teniendo eficacia <i>in vitro</i> en todas las cepas descubiertas hasta el momento, además de la cepa original.

						la cepa ancestral de SARS-CoV2 y las cinco variantes de interés, incluida Ómicron.	
Brandi Williamson, Lizzette Pérez-Pérez, Benjamin Schwarz, Friederike Feldmann, Myndi Holbrook, Manmeet Singh, Diane Lye, Darius Babusis, Raju Subramanian, Elaine Haddock, Atsushi Okumura, Patrick Hanley, Jamie Lovaglio, Catharine Bosio, Danielle Porter, Tomas Cihlar, Richard Mackman, Greg Saturday, Emmie de Wit	Estados Unidos, 2022	La administración subcutánea de remdesivir previene neumonía intersticial en macacos Rhesus inoculados con SARS-CoV-2	Estudio experimental	12 (macacos Rhesus)	NA	Probar la eficacia de una nueva formulación subcutánea de remdesivir en el modelo de infección por SARS-CoV-2 de macaco Rhesus.	La nueva formulación administrada de manera temprana por vía subcutánea demostró una reducción de los signos de la enfermedad causada por SARS-CoV-2, reducción de replicación viral y ausencia de enfermedad intersticial.

Muhammad Irfan Malik, Sardar Al Fareed Zafar, Muna Malik, Fabiha Qayyum, Iqra Akram, Ammarah Arshad, Khalid Waheed, Jodat Saleem, Abdul Jabbar, Muhammad Junaid Tahir, Zohaib Yousaf	Pakistan, 2022	La utilidad del remdesivir en SARS-CoV-2: una experiencia única en un centro de atención terciaria de un país en desarrollo	Estudio de cohorte prospectivo	612	B	Evaluar la utilidad de remdesivir en la infección por SARS-CoV-2 en el hospital Lahore de Pakistán.	El remdesivir administrado tempranamente en el curso de la enfermedad se correlacionó con disminución de la mortalidad, menor gravedad de la enfermedad y menor tiempo de recuperación.
Vinita Singh, Anisha Choudhary	India, 2021	Tratamiento con remdesivir en dos pacientes embarazadas con neumonía por Covid-19	Informes de dos casos	2	C	Describir dos casos de infección grave por Covid-19 tratados con remdesivir en el embarazo que requirieron tratamiento en UCI.	Remdesivir puede ser administrado a pacientes embarazadas pues podría ser eficaz en este grupo de pacientes y también seguro tanto para la madre como para el feto.
Daniele Focosi, Fabrizio Maggi, Scott McConnell, Arturo Casadevall	Estados Unidos e Italia, 2022	Niveles muy bajos de resistencia a remdesivir en genomas de SARS-CoV-2 después de 18	Análisis exploratorio	NA	NA	Realizar un análisis exploratorio de GISAID sobre los	A pesar del amplio uso del remdesivir contra el Covid-19, la resistencia a este fármaco es baja.

		meses de uso masivo durante la pandemia de Covid-19: un análisis exploratorio GISAID				niveles de resistencia SARS-CoV-2 a remdesivir.	
Gonzales-Zamora, José A; Quiroz, Tanya; Vega, Ana D.	Estados Unidos, 2020	Tratamiento exitoso con Remdesivir y corticoides en un paciente con neumonía asociada a Covid-19: reporte de un caso	Reporte de Caso	1	NA	Ilustrar el papel del remdesivir en el tratamiento de neumonía grave por Covid-19, y el papel de los corticoides en el contexto de tormenta de citocinas inducida por Covid-19	El tratamiento combinado de remdesivir más metilprednisolona puede tener beneficios clínicos en pacientes con enfermedad grave por Covid-19, aunque se necesitan más estudios al respecto.

3.3.2. Descripción de los artículos

Asociación del tratamiento con remdesivir con supervivencia y duración de estancia hospitalaria en veteranos estadounidenses hospitalizados con Covid-19 (Ohl et al., 2021)

Se trata de un estudio de cohorte retrospectivo cuyo objetivo principal fue observar la asociación del uso de remdesivir con la estancia hospitalaria y la muerte a los 30 días de pacientes con diagnóstico de Covid-19 confirmada por laboratorio con PCR 14 días antes de la hospitalización o durante la misma, sin tomar en cuenta a los pacientes que fueron reingresados. Para ello se utilizó los datos de distribución del remdesivir de la Pharmacy Benefits Management (PBM) y los registros de la Administración de Salud de Veteranos (VHA), en donde se incluyó a 5898 pacientes de 123 hospitales, teniendo como cohorte final a 2344 pacientes. De estos, 1172 habían recibido remdesivir como parte del tratamiento y los otros 1172 se usaron como control. No se tomó en cuenta a los pacientes cuyo PCR fue positivo después de cinco días de hospitalización, a pacientes sin atención primaria en los dos años previos a la hospitalización, a pacientes ingresados en cuidados paliativos, ni a pacientes con valores de AST y ALT menores a cinco veces del límite superior del valor normal y TFG mayor a 30 ml/min/1,73 m³.

Ambos grupos (los que recibieron remdesivir y los de control) tuvieron características similares en cuanto a la edad, sexo, ingreso a UCI, uso de dexametasona y ventilación mecánica. Los pacientes fueron hospitalizados entre el primero de mayo y el 8 de octubre de 2020.

Los resultados finales de este estudio muestran que el uso de remdesivir no mejoró la supervivencia en estos pacientes, ni tampoco acortó el tiempo de estancia hospitalaria como otros estudios habían sugerido. Más bien, la estancia hospitalaria fue mayor entre los pacientes que recibieron remdesivir como parte del tratamiento (en promedio seis días), que en el grupo control (tres días). Entre las posibles causas de este aumento en el tiempo de estancia hospitalaria se hace mención a que los pacientes que recibieron remdesivir tenían enfermedad más grave en comparación con el grupo control; también se sugiere la mayor

estancia hospitalaria por complicaciones con el tratamiento con remdesivir como daño renal, y dado que el tratamiento con remdesivir es intravenoso y tiene un curso de cinco a diez días, algunos de estos pacientes permanecieron hospitalizados hasta completar el curso de tratamiento con dicho medicamento.

Baricitinib más remdesivir para adultos hospitalizados con Covid-19 (Kalil, Patterson, et al., 2021)

Se busca conocer si el tratamiento combinado de remdesivir y baricitinib mejora el tiempo de recuperación y la mejoría clínica en pacientes con diagnóstico de Covid-19 moderada o grave. Para ello se realizó este estudio aleatorizado, doble ciego, en el que participaron 1033 pacientes hospitalizados de varios países durante el periodo comprendido del 8 de mayo de 2020 al 1 de julio de 2020. A 515 pacientes se les administró remdesivir en combinación con baricitinib y los restantes 518 fueron usados como control, a quienes solamente se administró remdesivir y placebo. Además, ambos grupos recibieron tratamiento estándar. El 63.1% de estos pacientes eran varones, la mayoría eran de raza blanca y la edad media era de 55 años.

A pesar de que remdesivir ha mostrado resultados beneficiosos en algunos ensayos clínicos, aun la mortalidad y morbilidad por Covid-19 persisten; por ello, se ha buscado su combinación con otros fármacos que puedan mostrar beneficios en esta enfermedad. La gravedad de la enfermedad puede deberse a una inflamación exagerada. Es por ello que en este estudio se ha asociado el baricitinib, un inhibidor de las cinasas JAK 1 y 2 implicadas en ciertas vías de señalización de la respuesta inflamatoria, al remdesivir, para saber si la combinación tiene beneficios en comparación con remdesivir solo.

Con el tratamiento combinado de remdesivir y baricitinib el tiempo de recuperación se redujo en un día, en comparación con los pacientes que solamente recibieron placebo. En los pacientes que recibieron tratamiento combinado también se evidenció una probabilidad de mejoría clínica del 30%, una reducción de la mortalidad y en aquellos que recibieron oxígeno suplementario hubo menor tiempo de recuperación. Los eventos adversos fueron similares

en ambos grupos, siendo un poco menores en el grupo tratado con la combinación de los dos fármacos.

Desenlaces clínicos del uso de remdesivir en pacientes con Covid-19 moderado a severo: un estudio prospectivo aleatorizado (Mahajan et al., 2021)

Se trata de un estudio clínico aleatorizado cuyo objetivo fue evaluar la mejoría clínica de los pacientes tratados con remdesivir durante cinco días, además de evaluar los efectos adversos asociados con el tratamiento. Se planteó la hipótesis de que el uso de remdesivir durante un curso de cinco días podría ser capaz de reducir la estancia hospitalaria en los pacientes con diagnóstico de Covid-19 de moderado a grave.

Para llevar a cabo el estudio se tomó en cuenta a pacientes de 40 años en adelante, durante los meses de junio a diciembre de 2020 que tenían enfermedad moderada o grave, pero que no requerían ventilación mecánica, y sin falla multiorgánica; tampoco se tomó en cuenta a pacientes con niveles de AST y ALT más de tres veces el valor normal y aclaramiento de creatinina menor de 40ml/min. La infección por coronavirus debía ser confirmada mediante PCR en los últimos cuatro días. Estos pacientes se distribuyeron en dos grupos, en principio con 82 pacientes elegibles para el estudio. Sin embargo, algunos pacientes fueron dados de alta, otros fallecieron y uno de ellos fue pasado al grupo de remdesivir, teniendo finalmente un total de 70 pacientes, donde a 34 personas se administró remdesivir por vía intravenosa por cinco días y 36 personas recibirían solamente tratamiento estándar. Se realizó seguimiento durante doce días o hasta el alta o la muerte y no se usó otros medicamentos para tratar Covid-19. Las características de ambos grupos eran similares en cuanto a antecedentes patológicos, sexo y edad media o uso de oxígeno suplementario. Todos estos pacientes tenían evidencia de neumonía en los estudios de imagen, además una saturación de 94% o menor y una frecuencia respiratoria por sobre las 24rpm. Los exámenes de laboratorio y el examen físico fueron utilizados para corroborar la mejoría clínica de los pacientes.

Los resultados del estudio muestran que entre los pacientes que recibieron remdesivir como parte del tratamiento y los que solamente recibieron tratamiento de soporte no hubo

diferencias en cuanto a la mortalidad, ni en el tiempo de recuperación. Tampoco hubo diferencias entre los efectos adversos por el uso de remdesivir entre ambos grupos. Además, el uso de remdesivir no mostró diferencias en cuanto a la necesidad de uso de soporte ventilatorio y progresión de la enfermedad.

Esto contrasta con algunos estudios donde se evidencia una disminución en el tiempo de recuperación de la enfermedad con el uso de remdesivir.

Seguridad y eficacia comparativas de remdesivir versus remdesivir más terapia de plasma convaleciente (TPC) y el efecto del momento de iniciación de remdesivir en pacientes con Covid-19: un estudio observacional del noreste de la India (D. J. Sharma et al., 2021)

Se trata de un estudio observacional con pacientes hospitalizados con diagnóstico de Covid-19 realizado en la India, país en el que una de las pautas de tratamiento para dicha enfermedad es la adición al remdesivir de terapia con plasma convaleciente (TPC). En este estudio se buscó conocer si la terapia adicional con TPC brinda beneficios en cuanto a su eficacia en comparación con el remdesivir solo y la seguridad de ambas terapias. Además, se quiere saber el efecto del inicio temprano de la terapia con remdesivir en comparación con el inicio tardío de la misma. Para evaluar la eficacia de dicha terapia se toma en cuenta la mortalidad, el ingreso a UCI, la necesidad de ventilación mecánica y la seguridad de tratamiento.

Para este estudio se tomaron en cuenta a 95 pacientes con enfermedad moderada a grave de los cuales 35 recibieron tratamiento con remdesivir y los 60 restantes recibieron la terapia combinada de remdesivir y TPC. En cuanto al inicio del tratamiento 68 pacientes recibieron remdesivir dentro de los 9 días posteriores a los primeros síntomas, y 27 lo recibieron después de los nueve días. Los pacientes debían tener diagnóstico de Covid-19 confirmada por PCR o por prueba rápida de antígenos, enfermedad moderada o grave y haber recibido el tratamiento con remdesivir solo o combinado con TPC. El tratamiento con remdesivir se administró a pacientes mayores de 12 años, sin elevación de AST y ALT más de cinco veces lo normal, y sin enfermedad renal grave (eGFR <30 ml/min/m²).

Entre ambos grupos de pacientes no se pudo demostrar que hubiera diferencia en cuanto a la mortalidad, ingreso a UCI, seguridad y necesidad de ventilación, por lo que se puede concluir que la adición de TPC a la terapia con remdesivir no proporciona ningún beneficio adicional en comparación con remdesivir solo. Tampoco hubo diferencia significativa en cuanto a la seguridad. Sin embargo, sí se pudo demostrar que el inicio más temprano de la terapia con remdesivir proporciona una mejoría en la mortalidad y la necesidad de ventilación en comparación con el inicio más tardío de la misma.

Remdesivir temprano para prevenir progresión a Covid-19 severo en pacientes ambulatorios (Gottlieb et al., 2022)

Un estudio demostró que el tratamiento temprano de otras infecciones virales podría producir mejores resultados clínicos y mejorar el tiempo de recuperación, además de reducir la mortalidad de los pacientes. Es por ello que en este estudio se pretendió demostrar que el tratamiento temprano de Covid-19 con remdesivir podría ofrecer estos beneficios en pacientes antes de que su enfermedad alcance mayor gravedad.

Se trata de un estudio aleatorizado doble ciego controlado con placebo, en el que participaron 562 pacientes ambulatorios con diagnóstico de Covid-19 y que tenían riesgo de progresión a enfermedad grave. Estos pacientes fueron divididos en dos grupos, 279 pacientes recibieron remdesivir durante por lo menos un día y 283 recibieron placebo durante al menos un día. Para medir la eficacia del tratamiento se tomó en cuenta la hospitalización o la muerte a los 28 días. También se tomó en cuenta cualquier efecto adverso.

Los factores de riesgo para progresión a enfermedad grave tomados en cuenta fueron los siguientes: edad mayor de 60 años, obesidad o patologías preexistentes como diabetes e hipertensión o cáncer. Los pacientes fueron mayores de 12 años y la media de edad entre los mismos fue de 50 años, con inicio de los síntomas siete días antes de la aleatorización y enfermedad confirmada cuatro días antes.

Los resultados de los pacientes tratados con remdesivir fueron mejores que el grupo placebo, puesto que el 0.7% de estos fueron hospitalizados o murieron en comparación con 5.3% del grupo placebo. Así mismo, 1.6% del grupo de remdesivir tuvo una visita médica

relacionada con Covid-19 a los 28 días, en comparación con 8.3% del grupo placebo. Finalmente, los eventos adversos graves fueron menos frecuentes en el grupo remdesivir que en el grupo placebo.

Por lo que se puede concluir que el tratamiento con remdesivir por al menos tres días en estos pacientes fue eficaz, en comparación con los pacientes tratados con placebo, ya que fue capaz de reducir la probabilidad de muerte u hospitalización en un 87%.

Uso temprano de remdesivir y riesgo de progresión de la enfermedad en pacientes hospitalizados con Covid-19 leve a moderado (Falcone et al., 2022)

Se trata de un estudio observacional prospectivo realizado durante los meses de septiembre de 2020 a enero de 2021 que buscó saber si el tratamiento temprano con remdesivir para pacientes con Covid-19 leve y moderado puede impedir la progresión de la gravedad de la enfermedad.

Se administró tratamiento con remdesivir acompañado de tratamiento estándar a 312 pacientes con neumonía confirmada por estudios de imagen que requirieron oxígeno suplementario por cánula nasal o mascarilla, pero que no habían necesitado ventilación mecánica o cánula de alto flujo, y síntomas de menos de diez días de duración. La mediana de edad fue de 69 años. Se excluyeron a los pacientes con AST y ALT mayor a cinco veces el valor normal y TFG <30 ml/min. Para realizar la comparación se tomó en cuenta a 90 pacientes que recibieron el fármaco antes de los cinco días de iniciados los síntomas y a 222 pacientes que recibieron el mismo tratamiento después de los cinco días de inicio de los síntomas. Cabe destacar que los pacientes que recibieron tratamiento con remdesivir de manera temprana sufrían otras comorbilidades como EPOC, cardiopatías, etc. Además, tenían edades mayores que los del grupo que recibió remdesivir de manera más tardía. Para evaluar la progresión de la enfermedad se tomó en cuenta la necesidad de ventilación de alto flujo y ventilación mecánica ya sea invasiva o no invasiva.

Los resultados del estudio mostraron que la administración temprana de remdesivir en los pacientes con Covid-19 es un factor protector para evitar la progresión de la enfermedad, ya que el 32,2% de los pacientes tratados de manera temprana tuvieron

progresión de la enfermedad en comparación a 46,8% de los pacientes tratados de manera tardía. El tratamiento temprano puede reducir un 51% la progresión de la enfermedad. Hubo algunos factores de riesgo para progresión de la enfermedad tales como disnea antes del ingreso, relación PIO₂/FIO₂ menor de 300, PCR >5 mg/dl y edad avanzada.

Efecto de remdesivir vs el cuidado estándar en el estado clínico a 11 días en pacientes con Covid-19 moderado: ensayo clínico aleatorizado (Spinner et al., 2020)

Algunos estudios han demostrado que en pacientes con Covid-19 grave el tratamiento con remdesivir proporciona una mejoría clínica; sin embargo, los estudios sobre la enfermedad moderada son limitados. Es por ello que el objetivo de este estudio fue comprobar la eficacia del tratamiento con remdesivir por cinco o diez días vs. tratamiento estándar en pacientes con enfermedad moderada, tomando en cuenta la mejoría clínica de los pacientes a los 11 días con una escala de siete puntos en donde uno significa muerte y siete alta hospitalaria.

Se trata de un estudio aleatorizado en el que participaron 584 pacientes de varios países con diagnóstico de Covid-19 moderado confirmado por PCR desde el 15/03/2020 hasta el 18/04/2020, quienes de manera aleatoria se distribuyeron en grupos, donde 191 pacientes recibieron tratamiento con remdesivir durante cinco días, otros 193 pacientes durante 10 días, y otros 200 pacientes recibieron solamente tratamiento estándar. Cabe destacar que en el grupo de 10 días algunos pacientes no completaron el tratamiento, la mayoría por el alta de los pacientes, por lo que la media de duración del tratamiento en estos pacientes fue de seis días. La media de edad entre los pacientes fue de 57 años y el 39% fueron mujeres; varios pacientes además tenían otras comorbilidades. Se excluyeron del estudio a pacientes con AST o ALT cinco veces mayores al límite normal o con aclaramiento de creatinina <50 ml/min.

Los resultados del estudio muestran que el tratamiento con remdesivir durante cinco días en los pacientes con Covid-19 tuvieron una mejoría clínica a los 11 días estadísticamente significativa en comparación con los pacientes tratados durante diez días y los que solamente recibieron tratamiento estándar; entre estos dos últimos grupos no se encontró diferencia

significativa. Sin embargo, la importancia clínica de estos resultados es incierta. Además, se muestra que el tiempo de hospitalización en estos pacientes podría extenderse hasta terminar el tratamiento con remdesivir.

Algunos efectos secundarios que tuvieron con más frecuencia los pacientes tratados con remdesivir fueron; cefalea, náuseas e hipopotasemia, siendo estas más significativas en el grupo de remdesivir de diez días en comparación con el tratamiento estándar.

Efectividad del remdesivir en pacientes con Covid-19 bajo ventilación mecánica en una UCI italiana (Pasquini et al., 2020)

Dado que la mortalidad por Covid-19 en pacientes que reciben ventilación mecánica es alta, en este estudio se tomó a 51 pacientes ingresados en UCI del hospital Pesaro por enfermedad de Covid-19 confirmada por RT-PCR que recibían ventilación mecánica, de los cuales 25 fueron tratados con remdesivir durante un curso de diez días y los 26 restantes se usaron como grupo de control. La mediana de edad de los pacientes fue de 57 años y la mayoría eran hombres quienes tuvieron síntomas diez días antes del ingreso. También tenían otras comorbilidades; entre las más frecuentes estaba la HTA. A estos pacientes se les realizó seguimiento durante 52 días en promedio. Se descartaron a los pacientes que tuvieran AST o ALT mayor de cinco veces el límite normal, o con aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min. Como tratamiento concomitante se usó la hidroxiclороquina y se suspendió lopinavir/ritonavir a los que lo habían estado recibiendo.

Los resultados del estudio muestran que la mortalidad en los pacientes que recibieron remdesivir fue significativamente menor en comparación con los pacientes que no lo recibieron, por lo que se puede concluir que el remdesivir es capaz de proporcionar beneficios en la supervivencia de estos pacientes.

De los 25 pacientes que recibieron tratamiento con remdesivir cinco de ellos fallecieron por causas relacionadas con la enfermedad y no completaron el curso de diez días previsto.

Eficacia de interferón beta-1a más remdesivir comparado con remdesivir sólo en adultos hospitalizados con Covid-19: un ensayo doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, de fase 3 (Kalil, Mehta, et al., 2021)

El interferón- β es un componente del sistema inmunitario que actúa como antiviral capaz de reducir la replicación del SARS-CoV-2 e inhibir otros virus. Sin embargo, en los pacientes con Covid-19 este se puede encontrar deteriorado, por lo que su disminución se asocia a una mayor gravedad y progresión de la enfermedad. Otros estudios han sugerido que el uso de interferón- β podría tener algún beneficio en la enfermedad provocada por SARS-CoV-2. Es por ello que en este estudio aleatorizado doble ciego controlado por placebo se busca hacer una comparación sobre la eficacia del interferón en dosis de 44 μ g subcutáneo administrado en conjunto con remdesivir en comparación con el remdesivir administrado con placebo; este último grupo es el grupo de control.

Para ello se usaron a 969 pacientes con Covid-19 confirmado por RT-PCR quienes al azar fueron elegidos para recibir uno u otro tratamiento, por lo que 487 pacientes recibieron interferón beta-1a aunado a remdesivir y 482 pacientes del grupo control que recibieron remdesivir y placebo. La mayoría eran hombres de raza blanca y la edad media fue de 58,7 años. Estos pacientes debían tener evidencia por imagen de infiltrados pulmonares, sat% O₂ <94 o requerían oxígeno; se excluyó a los pacientes con elevación de AST o ALT mayor a cinco veces lo normal, TFG <30 ml/min/m², entre otros.

Los resultados muestran que el tiempo de recuperación en ambos grupos fue de cinco días y que no existe ninguna diferencia significativa en cuanto a la eficacia del tratamiento con remdesivir solo y el tratamiento aunado a interferón beta-1a. La mortalidad a los 28 días en el grupo de remdesivir más placebo fue menor que en el grupo de interferón- β . Los eventos adversos en el grupo de interferón- β también fueron más prevalentes e incluso más graves en comparación con el grupo de control en los pacientes que requerían oxígeno de alto flujo al inicio del estudio; incluso hubo deterioro del estado respiratorio de estos pacientes. No se conoce si estos eventos están relacionados con el fármaco estudiado.

Los resultados de este estudio no muestran beneficio con el uso de interferón- β esto se podrían deber a que el remdesivir por sí mismo proporciona eficacia como antiviral, por lo que el interferón- β no proporciona ventajas adicionales, pese a que en otros estudios si se han obtenido beneficios con su uso.

Enfermedades hepáticas con el uso de remdesivir para coronavirus 2019 (Montastruc et al., 2020)

En algunos casos se ha planteado una posible afectación hepática con el uso de remdesivir para tratar Covid-19, esto debido a la elevación de enzimas hepáticas con el uso con dicho medicamento. Es por ello que en este estudio se realizó un análisis de la base de datos VigiBase de la OMS hasta el 15 de junio de 2020, para verificar las reacciones hepáticas adversas de remdesivir en el tratamiento de los pacientes con Covid-19, dado que es una base de datos muy completa que contiene información sobre pacientes en varios países.

En este estudio se encontró en la base de datos 387 informes de uso del remdesivir en donde 130 de estos se asociaron a efectos adversos con el uso de dicho medicamento, con elevaciones de la AST, ALT y bilirrubina, la mayoría de estos pacientes fueron hombres con una edad media comprendida en 55 años. En la mayoría de estos casos de afectación hepática, remdesivir fue el único medicamento que podría haber causado estos efectos, que fueron graves en 72% de los pacientes. En comparación con otros medicamentos, el uso de remdesivir se asoció con mayor riesgo de presentar trastornos hepáticos.

El remdesivir inhalado reduce la carga viral en un modelo de primate no humano de infección por SARS-CoV-2 (Vermillion et al., 2021)

El remdesivir en algunos estudios ha demostrado eficacia antiviral administrado por vía intravenosa. Sin embargo, esto limita su uso en pacientes ambulatorios que podrían beneficiarse de un tratamiento más temprano, como aquellos que tienen factores de riesgo de evolución de la enfermedad hacia la gravedad. La vía inhalatoria podría ser una opción para la administración de remdesivir, puesto que el primer blanco de la infección por SARS-CoV-2 son los receptores de la ECA2 situados en el epitelio de las vías respiratorias.

Por esto, se ha investigado el uso de remdesivir inhalado en monos, demostrando la misma eficacia que el remdesivir intravenoso. En este estudio se administró remdesivir a tres machos en dosis de 10mg/kg el primer día y 5mg/kg los días restantes por vía intravenosa a velocidad constante en 30min; en cambio, el remdesivir inhalatorio se administró mediante domo de cabeza (o cámara cefálica, utilizada comúnmente para brindar oxígeno a neonatos) a tres machos y una hembra a una concentración de 5mg/ml durante 30-90mins, para tener una dosis promedio de 0,35mg/kg. Se monitorizaron las concentraciones y otros parámetros mediante exámenes de laboratorio en varios periodos de tiempo, se realizaron mediciones del peso corporal y la temperatura a días alternos y también se realizaron exámenes de imagen para constatar la evolución de la enfermedad.

Los resultados muestran que el remdesivir inhalado, incluso en dosis menores que el administrado por vía IV, proporciona la misma concentración del metabolito activo del fármaco especialmente en el intersticio pulmonar. Además, las concentraciones sistémicas del mismo metabolito también son más bajas en comparación con la administración IV lo que supondría menos efectos secundarios.

El remdesivir inhalado demostró eficacia cuando es administrado luego de ocho horas de la infección y con dosis de 0,35mg/kg, igualmente eficaz que por vía IV en dosis de 10mg/kg seguido de 5mg/kg.

Remdesivir por 5 o 10 días en pacientes con Covid-19 severo (Goldman et al., 2020)

Se trata de un estudio aleatorizado en el que participaron 397 pacientes desde los 12 años de edad de varios países con diagnóstico de Covid-19 grave, confirmada por PCR, evidencia de neumonía en imagen y saturación de 94% o menor, sin ventilación mecánica o ECMO. Estos pacientes fueron divididos de manera aleatoria para recibir tratamiento con remdesivir durante cinco o diez días en dosis de 200mg/dl el día uno y 100mg/dl los días siguientes, por lo que 200 pacientes recibieron un curso con remdesivir durante cinco días y 197 pacientes recibieron el mismo tratamiento durante diez días. En el grupo de diez días los pacientes padecían un estado clínico más deteriorado al inicio del estudio. No se tomaron en

cuenta a pacientes con elevación de AST o ALT cinco veces lo normal, o con un aclaramiento de creatinina menor de 50ml/min/m².

Para medir la eficacia de uno u otro tratamiento se usó una escala de siete puntos que sería evaluada durante 14 días para cada grupo de tratamiento, además del examen físico y exámenes de laboratorio.

Los resultados mostraron que, en el grupo de cinco días, el 64% de los pacientes habían tenido una mejoría clínica en al menos dos puntos de la escala, en comparación con el 54% del grupo de diez días, sin embargo, considerando el estado inicial peor de los pacientes del grupo de diez días, no hubo diferencia significativa en cuanto a la eficacia de un tratamiento de cinco o diez días en los pacientes con enfermedad grave, pero sin respiración mecánica. La mayoría de las altas hospitalarias en el grupo de cinco días fue a los siete días, y en el grupo de diez días los ocho días y la mediana de recuperación fue de diez y once días respectivamente. Los porcentajes de eventos adversos fueron similares en ambos grupos y las náuseas fueron el efecto adverso que se presentó con mayor frecuencia. Los eventos adversos graves como insuficiencia respiratoria se presentaron con mayor frecuencia en el grupo de 10 días. Se cree que estos resultados peores en el grupo de diez días podrían deberse a que en este grupo el estado clínico inicial de los pacientes era peor que en el grupo de cinco días; además, la mayoría de los pacientes eran hombres, que se sabe tienen un curso clínico peor por Covid-19.

Remdesivir para el tratamiento de Covid-19 – reporte final (Beigel et al., 2020)

Se trata de un estudio aleatorizado controlado por placebo en el que participaron 1062 pacientes con diagnóstico de Covid-19 confirmado por PCR que tenían evidencia en exámenes de imágenes de afección pulmonar. Estos pacientes fueron aleatorizados para recibir un curso de remdesivir o placebo durante 10 días, con el fin de conocer la eficacia del remdesivir en acortar el tiempo de recuperación en los pacientes hospitalizados; 541 pacientes fueron asignados al grupo de remdesivir y 521 al grupo control. La mayoría de los pacientes al momento de la aleatorización presentaban una enfermedad grave, y el 15% de ellos tenían una enfermedad leve o moderada. La mayoría eran varones de raza blanca, con

una edad media de 58 años, y con otras comorbilidades con HTA o diabetes. Otros tipos de tratamientos experimentales para la enfermedad se prohibieron para los pacientes que eran parte del estudio. Para corroborar la mejoría clínica de los pacientes, estos fueron evaluados a diario durante 29 días desde su ingreso, para dicho cometido se usó una escala ordinal de ocho puntos, donde una puntuación más alta significa un peor estado clínico, también se usó un sistema de puntuación de alerta temprana. En ambos grupos varios pacientes abandonaron el estudio por diversas circunstancias teniendo finalmente a 517 pacientes en el grupo de remdesivir y 508 en el grupo control.

Los resultados del estudio muestran que el uso de remdesivir es capaz de disminuir el periodo en que se recuperaron los pacientes hospitalizados, pues la mediana de días hasta la recuperación de los pacientes del grupo de remdesivir fue de diez días en comparación con el grupo de control, cuya mediana de recuperación fue de 15 días. El tiempo de hospitalización también fue menor en el grupo de remdesivir que en el grupo control siendo de 12 y 17 días respectivamente; el uso de oxígeno igualmente fue menor que en el grupo control. Además, el uso de remdesivir de manera más temprana se asoció a un mayor beneficio en cuanto al tiempo de recuperación. Asimismo, los eventos adversos graves, fueron menos frecuentes en el grupo de remdesivir en comparación con el grupo de control. La mortalidad en el grupo de remdesivir a los 15 y 29 días fue menor que en el grupo de control. Siendo de 6,7% y 11,9% respectivamente en el día quince y de 11,4% y 15,2% en el día veintinueve.

Remdesivir para el tratamiento de pacientes hospitalizados con Covid-19 en Canadá: un ensayo aleatorizado controlado (Ali et al., 2022)

Se trata de un estudio aleatorizado realizado en varios hospitales de Canadá en donde se compara la efectividad del remdesivir acompañado de tratamiento estándar versus tratamiento estándar solamente durante diez días para pacientes con Covid-19 confirmado por laboratorio. Para verificar su eficacia se toma en cuenta la reducción de la mortalidad a los 28 días, estado clínico, uso de ventilación mecánica, días sin ventilación, eventos adversos y tiempo de estancia hospitalaria.

La muestra total de pacientes que participaron en el estudio fue de 1267, que fueron divididos en dos grupos: se asignaron a 634 para recibir remdesivir y 648 recibieron tratamiento estándar solamente. Se excluyeron a pacientes que fueran alérgicos al medicamento, que ya estén recibiendo remdesivir antes del estudio, entre otros. Sin embargo, los pacientes con disfunción hepática o renal no fueron excluidos. Se interrumpió el tratamiento cuando los médicos tratantes consideraron darles el alta a los pacientes.

La atención estándar en ambos grupos fue similar al igual que el uso de oxígeno suplementario.

Los resultados de este estudio muestran que la mortalidad hospitalaria de los pacientes que recibieron remdesivir fue menor que en el grupo de control, al igual que la necesidad de ventilación mecánica. Los eventos adversos en ambos grupos fueron similares; la estancia hospitalaria tampoco fue diferente entre ambos grupos. La mortalidad a los 60 días fue moderadamente menor que en el grupo de control. Estos resultados muestran que el remdesivir tiene un efecto significativo en reducir la mortalidad y necesidad de ventilación mecánica en pacientes con Covid-19.

Remdesivir en adultos con Covid-19 severo: un ensayo multicéntrico aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo (Y. Wang et al., 2020)

Se trata de un estudio aleatorizado doble ciego controlado con placebo realizado en varios hospitales de China que busca conocer la eficacia del remdesivir IV en acortar el tiempo de recuperación de los pacientes con Covid-19 severo confirmada por RT-PCR. Para ello se usó una escala de seis puntos, en donde participaron 237 pacientes quienes de manera aleatoria fueron divididos en dos grupos en proporción de 2:1. 158 pacientes recibieron tratamiento con remdesivir y 79 pacientes recibieron placebo durante 10 días. Los pacientes que participaron en el estudio eran pacientes mayores de 18 años de edad, la mayoría de sexo masculino, con una mediana de edad de 65 años, que tenían evidencia de neumonía en los exámenes de imagen, saturación de oxígeno menor al 94%, máximo de 12 días desde el inicio de los síntomas y una relación oxígeno arterial /oxígeno inspirado de 300 mmHg o menos. Ambos grupos recibieron además tratamiento estándar como parte del tratamiento y

18% de los pacientes recibieron además lopinavir/ritonavir. En el grupo de remdesivir había más pacientes con comorbilidades como HTA, y en el grupo placebo la mayoría habían tenido síntomas menores de diez días

Los resultados del estudio muestran que no hubo diferencia entre ambos grupos en cuanto al tiempo de recuperación de los pacientes, mortalidad o tiempo en eliminar el virus, sin embargo, en los pacientes cuyos síntomas tenían menos de 11 días, el tiempo de recuperación fue en promedio cinco días menor que en el grupo de control, así mismo la necesidad de ventilación también fue menor que en el grupo de control, aunque esto no tuvo significancia estadística. Los eventos adversos ocurrieron en 66% de los pacientes del grupo de remdesivir y en 64% del grupo de control.

Remdesivir más dexametasona versus dexametasona sola para tratamiento de pacientes con Covid-19 que requieren terapia de oxígeno suplementaria: un estudio prospectivo controlado no aleatorizado (Marrone et al., 2022)

La dexametasona y el remdesivir se han utilizado como parte del tratamiento de Covid-19 durante la pandemia, y se ha demostrado que la dexametasona es capaz de reducir la mortalidad, mientras que el uso de remdesivir para el mismo objetivo ha sido objeto de debate. Por lo que en este estudio se analizaron dos cohortes independientes en donde se incluyen a 151 pacientes: 76 pacientes recibieron remdesivir más dexametasona y 75 recibieron dexametasona solamente. Estos dos grupos se comparan para comprobar si el uso de remdesivir aunado a dexametasona es capaz de reducir la mortalidad a los 30 días en pacientes con Covid-19 confirmada por laboratorio que requieren oxigenoterapia, en comparación con el uso de dexametasona sola. Además, de manera secundaria se evalúa la eficacia de cada tratamiento para mejorar la insuficiencia respiratoria y reducir el tiempo de hospitalización y los niveles de marcadores inflamatorios. La primera parte del estudio se realizó con una cohorte solamente usando dexametasona ya que al inicio del estudio no se disponía de remdesivir; en la segunda parte del estudio se administró remdesivir más dexametasona para todos los pacientes de la cohorte.

Los pacientes elegibles fueron todos aquellos con Covid-19 que requerían tratamiento suplementario y tenían duración de diez días de los síntomas. Se excluyeron los pacientes con elevación de transaminasas más de cinco veces el valor normal y TFG menor de 30ml/min/m².

Los resultados muestran que el uso de remdesivir más dexametasona tuvo eficacia significativa en reducir la mortalidad a los 30 días, ya que dicha mortalidad fue del 1.3% en comparación con dexametasona sola, en donde se alcanzó un 16%. En el grupo de remdesivir se redujo la carga viral de manera más rápida, hubo un menor tiempo de hospitalización y también disminución de los marcadores inflamatorios. Por lo que se puede concluir que el uso de remdesivir más dexametasona es eficaz para reducir la mortalidad a los 30 días en pacientes con Covid-19 que requieren oxígeno.

Remdesivir más los cuidados estándar versus los cuidados estándar solos para el tratamiento de pacientes ingresados al hospital con Covid-19 (DisCoVeRy): un ensayo de fase 3, aleatorizado, controlado, de etiqueta abierta (Ader et al., 2022)

En varios estudios se ha usado remdesivir para demostrar su eficacia como antiviral en la infección por SARS-CoV-2 que causa Covid-19. Sin embargo, los resultados aún son controvertidos y dispares. Es por ello que en este estudio controlado se busca conocer si remdesivir aunado a tratamiento estándar tiene mayor eficacia en cuanto a la mejoría clínica a los 15 días, en comparación con el tratamiento estándar solamente. Para medir la eficacia clínica del remdesivir se utilizó la escala de siete puntos de la OMS.

Para ello se tomó una muestra de 857 pacientes quienes fueron asignados al azar para recibir remdesivir más tratamiento estándar o tratamiento estándar solamente, que se consideró grupo control. Los pacientes que se eligieron debían ser mayores de 18 años, tener infección confirmada por laboratorio, evidencia de neumonía, necesidad de oxígeno suplementario, no haber recibido tratamiento previo (29 días) con cualquiera de los esquemas propuestos en este estudio, entre otros. Se excluyeron a los pacientes con elevación de transaminasas, falla renal o cualquier contraindicación al tratamiento. La dosis de remdesivir se administró durante diez días; sin embargo, no era necesario completar el tratamiento si el

paciente al quinto día fuese dado de alta. Otros tratamientos como corticoesteroides o inmunomoduladores fueron permitidos según los criterios de cada médico tratante para la utilización de los mismos. Se realizó seguimiento de los pacientes hasta el día 15 y/o 29 dependiendo si fueron dados de alta, se realizó valoración clínica y pruebas complementarias a días alternos para valorar la evolución de cada paciente. También se analizó la carga viral de ambos grupos por medio de hisopados que se sometieron a RT-PCR.

Los resultados de este estudio muestran que, una vez realizado el seguimiento de ambas poblaciones a los 15 días, no hubo diferencia significativa en cuanto a la mejoría clínica, mortalidad, ni tampoco en la aparición de eventos adversos (los más comunes fueron SDRA, lesión renal y dificultad respiratoria), que en porcentajes fueron similares en ambos grupos. Además de ello, los resultados de los hisopados realizados a manera de seguimiento mostraron una disminución de la carga viral muy similar entre grupos, y no se encontró diferencia importante. Los resultados clínicos fueron valorados según la escala ordinal de siete puntos de la OMS. Por otra parte, el seguimiento a los 29 días de ambos grupos tampoco mostró diferencias entre el grupo remdesivir y el grupo control.

Por lo anterior, se puede concluir que en este estudio remdesivir no mostró mayor eficacia que el tratamiento estándar en la mejoría clínica de los pacientes con Covid-19 cuyos síntomas requirieron oxígeno suplementario. Tampoco se observó diferencia en el tiempo de disminución de la carga viral, ni redujo la mortalidad. Estos hallazgos podrían estar relacionados con la administración tardía de remdesivir en el curso de la enfermedad, pues, otros estudios han encontrado resultados discordantes con el que aquí se presenta.

El remdesivir reduce significativamente la carga viral de SARS-CoV-2 en hisopados nasofaríngeos de pacientes hospitalizados con Covid-19: un estudio retrospectivo de casos y controles (Biancofiore et al., 2022)

Los estudios acerca de la carga viral en hisopados nasofaríngeos en pacientes Covid-19 son escasos y los resultados son dispares. Por lo que este estudio se centra en conocer el efecto del remdesivir en la carga viral de los hisopados nasofaríngeos de los pacientes con Covid-19 confirmada por PCR, en comparación con pacientes que recibieron tratamiento

estándar solamente. Para ello se estudiaron a 27 pacientes que recibieron tratamiento con remdesivir durante cinco días, y a 18 pacientes solo con tratamiento estándar, a quienes se les tomó un hisopado nasofaríngeo el día de ingreso y luego 7 y 14 días después del completado el tratamiento. Dichas muestras fueron analizadas con RT-PCR. Los resultados del primer hisopado fueron similares entre ambo grupos.

Después de administrado el tratamiento, los pacientes que recibieron remdesivir tuvieron una reducción significativa de la carga viral, en comparación con quienes recibieron tratamiento estándar. Por lo que se puede concluir que el uso de remdesivir resulta efectivo para disminuir la carga viral en hisopados nasofaríngeos en pacientes con Covid-19 hospitalizados.

La terapia con remdesivir causa bradicardia en pacientes con Covid-19: dos reportes de caso (Abdelmajid et al., 2021)

La terapia con remdesivir se ha usado para pacientes con infección por SARS-CoV-2 que provoca enfermedad de Covid-19. De dicho tratamiento en diversos estudios surgen resultados contrastantes en cuanto a la eficacia de este fármaco. Los efectos adversos que se han informado han sido menores, aunque en algunos casos la bradicardia ha sido parte de ellos. Aquí se presentan dos casos de pacientes tratados con remdesivir en donde el uso de este fármaco provocó bradicardia sinusal y empeoramiento de las necesidades de oxígeno, que remitió después de suspender el fármaco. Además, en uno de ellos hubo intervalo QT prolongado, lo cual agravó el estado del paciente, por lo que requirió ingreso a UCI.

Entre los datos más destacables del primer caso tenemos un paciente varón de 55 años de edad con diagnóstico de Covid-19, con dislipidemia tratada con rosuvastatina 20mg, fumador, que ingresa por dolor corporal y alza térmica no cuantificada. Al examen físico presenta saturación de 91%, temperatura de 36.9°C y resto de signos vitales normales. Las imágenes mostraron signos de consolidación; el ECG fue normal

“Resultados de laboratorio: leucocitos 3.2, dímero D 0.63, ALT 53 U/L, AST 51 U/L, PCR 47 mg/ dl (0-5 mg/dl), ferritina 496 ng/ml, y función renal normal. Se inició Favipiravir,

tratamiento sintomático, dexametasona y enoxaparina para profilaxis de TEV” (Abdelmajid et al., 2021).

Después el Favipiravir se cambió por remdesivir. Luego de cuatro dosis se presentó la bradicardia, que se intensificó de manera paulatina hasta alcanzar 33 lpm; el ECG mostró bradicardia sinusal. Una vez suspendido el remdesivir el paciente mostró un ECG normal.

El caso dos se trata de una paciente mujer de 54 años de edad, que se presenta con disnea, fiebre, tos y dolor corporal desde hace siete días. Con antecedentes familiares de HTA, DM, cáncer de mama y TVP. Su examen físico fue normal con saturación de 100% y 70 lpm. El ECG fue normal, las imágenes mostraban signos de neumonía, por lo que fue tratada con Favipiravir y amoxicilina/clavulánico, que luego se cambió por ampicilina/sulbactam y se agregó azitromicina. Al no haber mejoría se inició remdesivir y otros tratamientos de soporte, poco después su FC descendió hasta llegar a 37 lpm; en el ECG hubo aumento del intervalo QTc, por lo que se suspendió la azitromicina. Por continuar la bradicardia, ingresó a UCI y recibió tratamiento por Cardiología. Luego se suspendió remdesivir, mostrando normalización de la FC y el ECG.

Además de estos dos casos presentados, hay otros informes en que los pacientes que recibieron remdesivir presentaron bradicardia, en donde se pudo observar que al suspender el fármaco estos efectos cedieron. A pesar de ello, los datos sobre dicha asociación son limitados, por lo que no está clara la relación que tiene el remdesivir con la bradicardia en estos pacientes.

Se ha sugerido como probable etiología la capacidad del remdesivir para influir en el nodo AV al ser un análogo de nucleósido. Además de ello, en estos casos los pacientes recibieron previamente tratamiento con favipiravir que se sabe es capaz de producir bradicardia, por lo que esta podría ser producida no solo por remdesivir, sino que podría tratarse de un efecto de la combinación de ambos fármacos. Incluso la enfermedad de Covid-19 también puede producir bradicardia, por lo que la relación de esta y el uso de remdesivir no es del todo clara; sin embargo, en estos pacientes se pudo observar una mejoría con el

retiro del fármaco. Es por ello que se debe tomar en cuenta la bradicardia como posible efecto adverso con el uso de remdesivir.

Tratamiento con remdesivir para Covid-19 en pacientes embarazadas con síntomas moderados a severos: reporte de casos en serie (Saroyo et al., 2021)

Los estudios en mujeres no embarazadas muestran que el uso de remdesivir disminuye el tiempo de estadía en hospitalización; sin embargo, los estudios sobre Covid-19 en mujeres embarazadas son limitados, y el tratamiento en esta población representa un reto, ya que los cambios fisiológicos propios del embarazo llevan a estas mujeres a una mayor susceptibilidad y empeoramiento de los resultados: hasta el 14% de las embarazadas pueden presentar síntomas graves.

Algunos estudios sobre el uso de remdesivir para tratar el ébola han mostrado que el uso de dicho fármaco es seguro en el embarazo. En este estudio se presentan cinco casos de mujeres con diagnóstico de Covid-19 quienes fueron tratadas con remdesivir en el Hospital General Central Nacional Dr. Cipto Mangunkusumo.

El primer caso se trata de una paciente de 27 años con 27 semanas de gestación que se presentó con taquipnea, fiebre y dificultad respiratoria. Además, tenía HTA crónica, las imágenes eran sugestivas de neumonía y la PCR fue positiva para Covid-19. Se le brindó oxígeno para mantener las satO₂ en 95-97%, se diagnosticó SDRA y preclamsia, se dio tratamiento para la preclamsia y maduración pulmonar con corticoides. Al segundo día la taquipnea empeoró y la satO₂ bajó; tuvo cesárea de emergencia. A pesar del tratamiento la paciente no tuvo mejoría clínica por lo que se inició tratamiento con remdesivir durante cinco días mostrando mejoría y siendo dada de alta el día 12 de hospitalización.

El segundo caso se trata de una mujer de 28 años con 36 semanas de gestación diagnosticada de Covid-19 confirmado. Había sido tratada en otro hospital por fiebre y tos durante cuatro días sin mejoría clínica. Tuvo cesárea de emergencia y se le administró remdesivir por cinco días siendo dada de alta el día siete de hospitalización después de completada la terapia.

El tercer caso se trata de una mujer de 31 años con 40 semanas de gestación con taquipnea y fiebre de una semana de evolución, con síntomas respiratorios previos, las imágenes no mostraron signos de neumonía. Se administró oxígeno para mantener la satO₂ en 95%, la PCR fue positiva para SARS-COV-2. Se realizó cesárea de emergencia, fue hospitalizada y se dio remdesivir desde el segundo día de hospitalización hasta el sexto mostrando mejoría y siendo dada de alta el séptimo día.

El cuarto caso se trata de una mujer de 30 años con 34 semanas de gestación acude por taquipnea, tos y fiebre, sin anomalías en las imágenes; el resultado del PCR fue positivo. Se administró oxigenoterapia y remdesivir durante seis días siendo dada de alta al séptimo día. A las 39 semanas tuvo una cesárea.

El quinto caso se trata de una paciente de 35 años con 27 semanas de gestación con fiebre, anosmia y taquipnea de cuatro días de evolución, PCR positivo e imágenes normales. Se le administró oxigenoterapia y remdesivir por seis días con mejoría clínica y alta al 7mo día de hospitalización; tuvo parto vaginal a las 37 semanas.

En estos casos las pacientes mostraron una mejoría clínica con el uso de remdesivir, y una menor estancia en hospitalización, sin efectos secundarios significativos ni para la madre ni para el feto, con negativización de la PCR después de finalizar el tratamiento con remdesivir. Por lo que a pesar de que no hubo casos control por razones éticas, se recomienda el uso de remdesivir en mujeres embarazadas con Covid-19 moderado a severo

Remdesivir versus cuidados estándar para enfermedad por infección por coronavirus 2019 severa: un análisis de mortalidad a los 28 días (Olender et al., 2021)

Se tomaron en cuenta dos estudios para realizar el análisis: uno con tratamiento con remdesivir y otro solamente con tratamiento de soporte. Los pacientes debían tener Covid-19 confirmado por PCR, ser mayores de 18 años, saturación menor de 94%, uso de oxígeno suplementario e infiltrados pulmonares.

En el primer estudio los pacientes se dividieron aleatoriamente para recibir remdesivir por cinco y diez días respectivamente además de tratamiento estándar. En dicho estudio no se encontró diferencia en la eficacia de ambas pautas de tratamiento. En el segundo estudio

los pacientes recibieron tratamiento estándar solamente ya que, al momento del mismo, remdesivir no estaba aprobado para su uso.

Para realizar el análisis usaron a 368 pacientes que recibieron tratamiento con remdesivir y a 1399 pacientes que solamente tuvieron tratamiento estándar. Las características de ambas poblaciones fueron similares. En el caso de los pacientes que recibieron remdesivir, tuvieron una mayor tasa de recuperación en el día 14 de 65,2% en comparación con los pacientes que solamente recibieron tratamiento de soporte 57,1%, y la mortalidad fue menor en el grupo de remdesivir temprano con oxígeno de bajo flujo. Por el contrario, para los pacientes que recibieron remdesivir temprano y oxígeno ambiente, de alto flujo o ventilación mecánica no se hallaron diferencias en la mortalidad.

Por lo que se puede concluir que el remdesivir temprano es útil para acortar el tiempo de recuperación y disminuir la mortalidad en pacientes tratados con este medicamento. Además, se destacan algunas características de los pacientes que se asocian a una menor mortalidad como son: paciente joven, blanco, sexo femenino, flujo de oxígeno bajo, mayor duración de los síntomas, sin comorbilidades cardíacas o respiratorias y haber recibido un inhibidor de la proteasa del VIH tempranamente.

Remdesivir, molnupiravir y nirmatrelvir permanecen activos contra el SARS-CoV-2 Omicron y otras variantes de cuidado (Vangeel et al., 2022)

Debido a las rápidas mutaciones que ha tenido el virus causante de Covid-19, han surgido cinco variantes conocidas de este virus, de las cuales se sabe que algunas tienen mayor capacidad de propagación, y otras como ómicron han desarrollado escape inmunológico a las vacunas o la inmunidad por previa infección. Además, el uso de anticuerpos monoclonales tampoco parece resultar eficaz en esta cepa. Es por ello que frente a la afección resulta importante verificar la eficacia de medicamentos con actividad antiviral frente a Covid-19.

En este estudio se evalúa la actividad in vitro de los fármacos remdesivir, molnupiravir y nirmatrelvir frente a las variantes del SARS-CoV-2; delta, gamma, alfa, beta y omicron, así como a la cepa original. Para ello, células VeroE6 fluorescentes fueron tratadas con los

medicamentos previo a la infección, lo que permitió constatar su eficacia in vitro aun después de las mutaciones del virus. Esto se explica debido a que las proteínas que son blanco de su mecanismo de acción (por ejemplo, la ARN polimerasa para el remdesivir) siguen estando presentes en estas cinco variantes del virus con muy pocos cambios. Las mutaciones detectadas son pocas y se encuentran alejadas del sitio activo, por lo que la eficacia de los medicamentos no cambia. La mayoría de las mutaciones están presentes en la glicoproteína espiga (S), blanco de la respuesta inmune pero no de los antivirales.

Es por ello que se espera que en un futuro estos fármacos sigan teniendo actividad contra estas variantes u otras futuras, por lo que se recomienda continuar con el desarrollo de nuevos fármacos de estas características.

La administración subcutánea de remdesivir previene neumonía intersticial en macacos Rhesus inoculados con SARS-CoV-2 (Williamson et al., 2022)

El uso del remdesivir se encuentra limitado debido a que su administración es por vía intravenosa, por lo que el tratamiento ambulatorio se restringe, ya que el tratamiento intravenoso debe darse por al menos cinco días y se lo reserva para pacientes con enfermedad moderada o grave. Sin embargo, varios estudios han demostrado que el tratamiento temprano con remdesivir tendría más eficacia que la administración tardía de dicho fármaco; es por ello que en este ensayo se prueba una nueva formulación capaz de administrarse por vía subcutánea en macacos Rhesus, que podría beneficiar a los pacientes ya que se puede usar de forma ambulatoria.

Se analizó la farmacocinética del remdesivir subcutáneo, encontrándose que los niveles máximos de concentración son más bajos en comparación con la vía intravenosa. Sin embargo, los metabolitos activos del fármaco en los pulmones fueron similares para ambas formulaciones.

Se utilizaron 12 macacos Rhesus a quienes se infectó con SARS-CoV-2 por varias vías, luego se administró remdesivir subcutáneo a seis de ellos y sólo el vehículo a los otros seis. Posteriormente cuando los animales fueron sacrificados se analizó la piel del lugar de

inyección mostrando lesiones más graves en los que recibieron remdesivir, por lo que se debería analizar si la gravedad de estas lesiones podría afectar su uso en humanos.

La nueva formulación administrada de manera temprana por vía subcutánea en macacos Rhesus demostró una reducción de los signos de la enfermedad causada por SARS-CoV-2, reducción de replicación viral y ausencia de enfermedad intersticial, por lo que la administración subcutánea disminuyó la enfermedad respiratoria.

La utilidad del remdesivir en SARS-CoV-2: una experiencia única en un centro de atención terciaria de un país en desarrollo (Malik et al., 2022)

Durante la pandemia producida por Covid-19 las modalidades terapéuticas eran limitadas, de manera que se buscó posibles tratamientos que fueran efectivos contra el SARS-CoV-2. Remdesivir fue utilizado de manera experimental debido a su capacidad de inhibir la replicación del virus *in vitro*. Existen estudios que respaldan al remdesivir por su capacidad antiviral contra los coronavirus, y se lo ha asociado con beneficios en la clínica del paciente tales como disminución de la estancia hospitalaria y menor gravedad de la enfermedad en los pacientes con Covid-19. Remdesivir podría ser una buena alternativa para el tratamiento de esta enfermedad, por la similitud que el virus tiene con otros virus como SARS-Cov-1, entre otros. Además, la capacidad de inducir resistencia con el uso de este medicamento es baja. Es por ello que en este estudio prospectivo se desea corroborar el valor terapéutico de dicho fármaco.

Aquí participaron 612 pacientes del hospital Lahore de Pakistán, de los cuales 159 fueron elegidos para recibir remdesivir como tratamiento. Dichos pacientes tenían enfermedad confirmada por laboratorio (RT-PCR) y necesitaban ser hospitalizados; se les realizó seguimiento con diferentes modalidades para verificar la evolución de su enfermedad. Las edades de los pacientes comprendían un rango desde los 15 a los 75 años con una media de 47 años y la mayoría eran de sexo masculino. Los pacientes recibieron remdesivir en una mediana de 5.8 días desde la aparición de los síntomas. Entre otros criterios de inclusión tenemos FR >22 rpm, evidencia en imágenes de neumonía y falta de respuesta al tratamiento estándar previo. No se tomaron en cuenta a los pacientes con elevación de transaminasas,

insuficiencia renal crónica, alergia al fármaco, entre otros. Se tomaron exámenes complementarios y valoración clínica al primer día de tratamiento y luego a días alternos para corroborar mejoría. Los pacientes recibieron tratamiento con remdesivir durante al menos cinco días, hasta que fueran dados de alta o hasta cumplir diez días de tratamiento.

Los resultados muestran que de los 159 pacientes que fueron candidatos para recibir remdesivir como parte de su tratamiento, 141 tuvieron una mejoría significativa en su estado clínico. Además, se pudo verificar que remdesivir fue capaz de reducir la mortalidad entre los sujetos que lo recibieron, ya que, de los pacientes que recibieron el remdesivir solamente el 11,32% fallecieron, en contraste con los pacientes que no recibieron el fármaco cuya cifra porcentual alcanza el 32,89% de fallecidos. Asimismo, el uso de remdesivir se asoció a una menor gravedad de la enfermedad, y con un menor tiempo de recuperación de los síntomas, lo que significa una menor estancia hospitalaria. Los buenos resultados observados en este estudio se correlacionaron con el inicio más temprano de remdesivir y con la dosis del fármaco.

Estos resultados son análogos con los de otros estudios, que concuerdan en que remdesivir puede beneficiar a los pacientes con infección por SARS-CoV-2 con Covid-19 de diferentes niveles de gravedad.

Tratamiento con remdesivir en dos pacientes embarazadas con neumonía por Covid-19 (V. Singh & Choudhary, 2021)

Los datos sobre la enfermedad de Covid-19 en pacientes embarazadas y el tratamiento con remdesivir son limitados para este grupo vulnerable, debido a que en su mayoría las mujeres embarazadas no han sido incluidas en ensayos clínicos. Además, no se conocen con seguridad los posibles efectos teratogénicos del remdesivir.

En este artículo se reportan dos casos de mujeres embarazadas con diagnóstico radiológico de Covid-19 grave en quienes el tratamiento con remdesivir fue favorable tanto para la madre como para el bebé y sin efectos secundarios importantes.

El primer caso se trata de una paciente de 29 años y 32 semanas de gestación con alza térmica y otros síntomas respiratorios, 25rpm y saturación de 92%, además de las

pruebas de imagen se le realizó prueba rápida de antígenos para confirmar el diagnóstico de Covid-19. En el laboratorio tenía signos de inflamación. Fue ingresada a UCI y, a pesar del tratamiento de apoyo y oxígeno suplementario, su saturación de oxígeno y los marcadores de inflamación no mostraron mejoría, por lo que se decidió la administración de remdesivir por diez días. Mostró mejoría clínica en el 7mo día, siendo dada de alta en el día 11. En el posterior control por teléfono la paciente mantenía saturación sobre 95% y tuvo un parto vaginal a las 36 semanas.

El segundo caso se trata de una paciente de 32 años con 29 semanas de gestación con disminución de conciencia, afebril y saturación de 86%, 14rpm, y en el laboratorio signos de inflamación y glucosa de 136mg/dl. Se inició oxígeno suplementario y además de las imágenes, en la prueba rápida de antígenos dio positivo para Covid-19. El diagnóstico probable fue de encefalitis por Covid-19. Se decidió administrar remdesivir IV por 10 días y tratamiento de soporte. La respuesta fue favorable y el estado neurológico mejoró. El requerimiento de oxígeno disminuyó al 8vo día y la paciente fue dada de alta a los 12 días. La paciente no acudió a seguimiento y tuvo una cesárea a las 38 semanas por sufrimiento fetal.

Con estos dos casos se puede concluir que el remdesivir puede ser administrado a pacientes embarazadas pues podría ser eficaz en este grupo de pacientes y también seguro tanto para la madre como para el feto.

Niveles muy bajos de resistencia a remdesivir en genomas de SARS-CoV-2 después de 18 meses de uso masivo durante la pandemia de Covid-19: un análisis exploratorio GISAID (Focosi et al., 2022)

Para este estudio se utilizó la base de datos de GISAID, para corroborar las mutaciones en el virus SARS-CoV-2. Esto debido a la preocupación del uso amplio del remdesivir durante la pandemia, lo cual podría causar resistencia a este fármaco, pues remdesivir es capaz de inducir mutaciones en parte debido a su baja penetración en el tejido pulmonar, lo que podría causar resistencia.

Primero se realizó una búsqueda en Pubmed sobre estudios que mostraran resistencia al remdesivir. Luego se corroboró estas mutaciones en la base de datos ya mencionada hasta el 24 de noviembre de 2021. Las mutaciones en el gen de la polimerasa de ARN dependiente de ARN (RdRp) se representaron mediante un sistema gráfico. Las resistencias in vitro informadas en los artículos fueron bajas y solamente uno de ellos informó resistencia in vivo.

En este estudio se revela que a pesar del amplio uso del remdesivir contra el Covid-19, la resistencia a este fármaco es baja. A pesar de ello, la OMS no recomienda su uso en ningún nivel de gravedad pues varios estudios no han comprobado eficacia del mismo.

Tratamiento exitoso con Remdesivir y corticoides en un paciente con neumonía asociada a Covid-19: reporte de un caso (Gonzales-Zamora et al., 2020).

La enfermedad Covid-19 puede provocar complicaciones graves, por la tormenta de citocinas que desata en el aparato respiratorio y otros sistemas, lo que podría llevar a la muerte de los pacientes enfermos, afortunadamente, solamente el 15% de los pacientes con Covid-19 tienen agravamiento de su enfermedad, sin embargo, en los pacientes que se agravan es necesario iniciar tratamiento. Remdesivir, aprobado por la FDA, ha sido utilizado como parte del tratamiento de la enfermedad con resultados favorables, también se lo ha usado como tratamiento combinado con otros agentes, como corticoides. Aquí se presenta un caso de un paciente que fue tratado con remdesivir y metilprednisolona con resultados favorables para el paciente.

Paciente masculino de 48 años de edad sin antecedentes de importancia, se presenta con tos, disnea, alza térmica no cuantificada y diarrea de diez días de evolución. Niega contacto con persona sintomática. Signos vitales normales excepto por taquipnea T°: 38°C, y SAT%: 90%. Se le coloca oxígeno con lo que mejora a 96%. Se realizaron exámenes de laboratorio y PCR.

La PCR resultó positiva para la enfermedad, en los exámenes de imagen se observan signos de neumonía. Se inició ceftriaxona y azitromicina que se cambió por hidroxiquina.

Sin embargo, el estado clínico del paciente empeoró rápidamente necesitando oxígeno al 80%, por lo que se ingresó a UCI. Tuvo cierta mejoría en los días siguientes, pero aun necesitaba oxígeno suplementario, en este tiempo se continuó con hidroxicloroquina que luego fue cambiado por remdesivir, junto con metilprednisolona dos días después para controlar la inflamación, a pesar de ello los exámenes de imagen mostraron empeoramiento de las opacidades, por lo que se sospechó de una infección nosocomial, iniciando tratamiento adecuado, pero luego esta sospecha se descartó con los cultivos y se suspendió antibióticos. El paciente mostró mejoría, los exámenes de laboratorio se normalizaron y se suspendió el oxígeno suplementario, el paciente fue dado de alta unos días después sin complicaciones.

En este caso el uso de remdesivir y metilprednisolona se asociaron a la mejoría del paciente. No se puede afirmar que la hidroxicloroquina mejoró el estado de este paciente, pues esta fue retirada unos días después de comenzar su uso, además de que varias publicaciones no encontraron beneficio del fármaco. Por otro lado, remdesivir ha demostrado resultados favorables en varios estudios como agente antiviral, y metilprednisolona es útil para tratar la tormenta de citocinas que es causante de las complicaciones en pacientes con Covid-19, aunque su uso es controversial

Por lo que se puede concluir, que el tratamiento combinado de remdesivir más metilprednisolona puede tener beneficios clínicos en pacientes con enfermedad grave por Covid-19, aunque los resultados favorables de este único caso no se pueden extrapolar a la población general, por lo que se necesitan más estudios al respecto.

Capítulo cuatro

Discusión

4.1. Eficacia del tratamiento con remdesivir

Los tratamientos disponibles para la Covid-19 son limitados debido a que esta enfermedad es causada por SARS-CoV-2, un virus nuevo. Por esto, se realizaron varios estudios en distintos países, que pretendían encontrar un tratamiento adecuado, que sea capaz de disminuir la estancia hospitalaria y sobre todo la mortalidad, además de otros objetivos secundarios. Entre los antivirales utilizados está remdesivir, el cual se ha estudiado ampliamente en varios ensayos, generalmente acompañado de tratamiento de soporte o con otros fármacos, ya que *in vitro* ha resultado eficaz contra el SARS-CoV-2 (Vangeel et al., 2022).

Sin embargo, los resultados de los estudios son contradictorios. Estudios tales como los realizados por Gottlieb et al., 2022 y Pasquini et al., 2020 muestran que el remdesivir es capaz de reducir la mortalidad y la progresión de Covid-19, en el primer estudio remdesivir fue administrado al inicio de los síntomas (en los primeros siete días) mientras que en el segundo estudio el fármaco se administró a pacientes en estado crítico ingresados a UCI. Así mismo, Beigel et al., 2020 administró remdesivir a pacientes en estado crítico que además tenían otras comorbilidades que agravaban su condición, sin embargo los resultados de este estudio fueron favorables, pues indican que remdesivir puede acortar el tiempo de recuperación, lo que supondría una gran ventaja para los hospitales que se saturaron durante los primeros meses en que surgió la pandemia, pues significa menos días de hospitalización. Ali et al., 2022 también obtuvieron resultados similares, con el valor agregado de que el uso del medicamento puede disminuir la necesidad de ventilación mecánica, en este estudio alrededor de 40% de los participantes estaban ingresados en UCI al momento de realizar el estudio, y otros más, tenían enfermedad moderada o requerían soporte con oxígeno. En cuanto al efecto del remdesivir sobre la carga viral en las vías aéreas, Biancofiore et al., 2022 demostraron disminución en la carga viral de hisopados nasofaríngeos en pacientes que

recibieron remdesivir, aunque esto en algunos casos no se correlacionó con la clínica del paciente, pues la mayoría de pacientes al momento del estudio estaban ingresados en UCI, y a pesar de la disminución de la carga viral, no hubo una mejoría apreciable en el estado clínico. Estos resultados contrastan con los obtenidos por Mahajan et al., 2021 y Y. Wang et al., 2020, que muestran que remdesivir no tiene ningún efecto beneficioso comparado con tratamiento de soporte o placebo; los participantes del primer estudio tenían enfermedad de moderada a grave, y al menos 4 días desde el inicio de los síntomas, en el segundo estudio alrededor del 80% de los pacientes necesitaban ingreso hospitalario y oxígeno suplementario; resultados similares se obtuvieron en el estudio de Ader et al., 2022, en donde además el remdesivir no redujo la carga viral de manera significativa en comparación con cuidados estándar solamente, los pacientes al momento del estudio tenían enfermedad moderada en alrededor de 60% y 40% enfermedad grave. Así mismo, el estudio de Ohl et al., 2021 señala que remdesivir no solo no fue eficaz en disminuir la mortalidad y la estancia hospitalaria, sino que además de ello el uso del remdesivir se asoció con una estancia hospitalaria más larga, en general debido al curso de diez días de tratamiento usado, enfermedad más grave que en el grupo de control y por complicaciones asociadas tratamiento con remdesivir, como daño renal. En este estudio la mayoría de pacientes tenían enfermedad moderada, y alrededor del 33% estaban ingresados en UCI.

Finalmente, hay resultados que en términos de números fueron mejores para remdesivir pero con importancia incierta, como es el estudio de Spinner et al., 2020, que muestra resultados favorables para el remdesivir, específicamente el tratamiento durante cinco días (en comparación con el curso habitual de diez días usado en la gran mayoría de los otros estudios aquí citados); sin embargo, la importancia clínica de estos resultados no es contundente, por lo que no se puede afirmar que remdesivir haya resultado realmente útil, la mayoría de los pacientes en este estudio tenían enfermedad moderada y estaban hospitalizados. Así mismo Goldman et al., 2020, estudiaron pacientes con enfermedad grave y que requieren ventilación y destacan que el uso de remdesivir por cinco o diez días no ofrece ninguna ventaja en este grupo de pacientes.

4.2. Factores que afectan el uso del remdesivir

A pesar de la falta de eficacia en algunos estudios, el remdesivir puede tener utilidad en ciertas circunstancias, por lo que se deben considerar diversos factores que afectan su uso para optimizar las estrategias de tratamiento. Entre estos factores están el tiempo de inicio del tratamiento, la vía de administración, el uso conjunto con otros tratamientos y la sensibilidad al medicamento de las variantes del virus.

Datos aportados por varios estudios muestran que el remdesivir es útil cuando se administra de manera temprana. Por ejemplo, los estudios de Falcone et al., 2022, Malik et al., 2022 y Gottlieb et al., 2022 encontraron que el remdesivir administrado de forma más temprana durante los primeros días después de la infección reduce la progresión y la gravedad de la enfermedad. Además, se ha encontrado reducción de la mortalidad y disminución del tiempo de recuperación (Olender et al., 2021). Sin embargo, en la mayoría de los pacientes, la administración temprana de remdesivir supone un problema, pues el uso del medicamento intravenoso se restringe, generalmente por la dificultad de tratamiento ambulatorio, por lo que remdesivir debe ser administrado en el entorno hospitalario, lo que supone un retraso en el inicio del tratamiento. Por ello, se investigaron otras vías de administración que ofrezcan la misma ventaja del remdesivir intravenoso. Vermillion et al., 2021 y Williamson et al., 2022 realizaron estudios experimentales en monos probando otras vías de administración, como son: subcutánea e inhalatoria, respectivamente. Demostraron que estas vías de administración proporcionan las mismas concentraciones del metabolito activo de remdesivir, lo que supone que estas formas de administración tienen al menos la misma eficacia que el remdesivir intravenoso, y podrían ser usadas de manera más temprana en entornos ambulatorios.

Remdesivir también se ha usado junto a otros tratamientos. Por ejemplo, junto a baricitinib y dexametasona en los estudios de Kalil, Patterson, et al., 2021 y Marrone et al., 2022, respectivamente, en donde se pudo constatar que remdesivir junto a estos medicamentos reduce la mortalidad, acelera la mejoría clínica, el tiempo de recuperación de la enfermedad y disminuye la carga viral. Se ha sabido que baricitinib y dexametasona por sí

solos son capaces de proporcionar beneficios clínicos en pacientes con Covid-19; en los estudios mencionados anteriormente, el uso concomitante de remdesivir proporcionó aun mejores resultados que cada fármaco por separado. Además de ello un reporte de caso ofrecido por Gonzales-Zamora et al., 2020, muestra que remdesivir junto con metilprednisolona mejoraron la evolución clínica de un paciente con Covid-19 grave, que anteriormente estaba siendo tratado con hidroxicloroquina sin mejoría.

Sin embargo, otros tratamientos junto con remdesivir no han sido de igual utilidad; es el caso de interferón beta-1a y del plasma convaleciente usados en los estudios de Kalil, Mehta, et al., 2021 y D. J. Sharma et al., 2021, respectivamente, donde la implementación de estos tratamientos junto a remdesivir no aportaron nada al tratamiento con remdesivir solo. Incluso el uso de interferón en pacientes con necesidad de oxígeno se asoció a peores resultados y efectos adversos más graves. Los autores creían que estos resultados son debidos a que remdesivir por sí solo ya es capaz de proporcionar beneficios clínicos y estos tratamientos combinados no ofrecen nada adicional.

Otros estudios se realizaron para conocer la resistencia del SARS-CoV-2 al remdesivir, debido a las nuevas variantes que han ido surgiendo a lo largo de la pandemia, lo que supuso una preocupación mundial, pues el desarrollo de resistencias a remdesivir era inquietante. Sin embargo, los estudios realizados por Vangeel et al., 2022 y Focosi et al., 2022 demostraron que las resistencias de las distintas variantes de SARS-CoV-2 a remdesivir son bajas y hasta el momento su uso *in vitro* sigue mostrando eficacia en la cepa original y todas las cepas del virus surgidas hasta el momento.

4.3. Efectos adversos

Por otro lado, en la mayoría de los estudios realizados, los efectos adversos informados han sido menores, siendo los más comúnmente reportados para el uso de remdesivir cefalea, náuseas y vómitos, y en casos más graves dificultad respiratoria (Goldman et al., 2020). Sin embargo, la diferencia en la prevalencia de los efectos adversos asociados a remdesivir y los asociados a tratamiento estándar no fueron significativos en la mayoría de los estudios. En cambio, el estudio realizado por Montastruc et al., 2020, revela

que el uso de remdesivir tiene mayor riesgo de presentar trastornos hepáticos, pues remdesivir se asoció con elevación de transaminasas y bilirrubina. Además de ello los reportes de casos ofrecidos por Abdelmajid et al., 2021 muestran a pacientes en quienes el uso de remdesivir provocó bradicardia y en uno de ellos prolongación del intervalo QT. Estos efectos adversos se asociaron a remdesivir, pues los síntomas comenzaron cuando se empezó la terapia con este fármaco y los mismos cedieron una vez retirado el tratamiento. No obstante, en estos pacientes también se usó otros fármacos que podrían causar bradicardia como Favipiravir; incluso la propia enfermedad Covid-19 se ha sabido que puede causar bradicardia, por lo que la asociación del remdesivir y bradicardia no están del todo clara, y se necesitan más estudios al respecto.

El tratamiento de Covid-19 en embarazadas resulta incierto, pues los datos son limitados en esta población. Saroyo et al., 2021 y V. Singh & Choudhary, 2021 reportan algunos casos en que remdesivir se ha usado en mujeres embarazadas en la segunda mitad del embarazo, con resultados favorables y mejoría clínica, sin efectos adversos significativos ni para la madre, ni para el bebé. Por lo que remdesivir podría ser una opción de tratamiento segura en esta población, sin embargo, se necesitan estudios más amplios para avalar esta afirmación.

Conclusiones

La diferencia observada en los resultados de varios estudios de eficacia del remdesivir en Covid-19 podría deberse a diferencias en la población de estudio, la gravedad de la enfermedad al momento de haber sido realizado, tiempo de inicio de la terapia desde los primeros síntomas, duración del tratamiento, comorbilidades asociadas y otros factores asociados.

A pesar de que la OMS no recomienda el uso de remdesivir para tratar Covid-19 sin importar la gravedad de la enfermedad de los pacientes, este fármaco podría ser de utilidad en ciertas circunstancias clínicas, y siendo administrado de manera temprana durante la fase de replicación del virus, pues es donde varios estudios han demostrado mayor beneficio.

Remdesivir se puede considerar seguro en la mayoría de los pacientes; sus efectos adversos son comparables con el placebo, e incluyen náuseas y vómitos; sin embargo, aunque son menos frecuentes, se deben tener en cuenta los efectos más graves que se relacionan con su uso: bradicardia, elevación de transaminasas y lesión renal.

Los datos encontrados en los estudios no son concluyentes, por lo que no se puede afirmar o descartar que el uso de remdesivir sea de utilidad en el tratamiento de pacientes con Covid-19, se necesitan estudios más amplios, sin riesgo de sesgo y con mayor nivel de evidencia.

Referencias

- Abdelmajid, A., Osman, W., Musa, H., Elhiday, H., Munir, W., Al Maslamani, M. A., & Elmekaty, E. Z. (2021). Remdesivir therapy causing bradycardia in Covid-19 patients: Two case reports. *IDCases*, 26, e01254. <https://doi.org/10.1016/j.idcr.2021.e01254>
- Ader, F., Bouscambert-Duchamp, M., Hites, M., Peiffer-Smadja, N., Poissy, J., Belhadi, D., Diallo, A., Lê, M.-P., Peytavin, G., Staub, T., Greil, R., Guedj, J., Paiva, J.-A., Costagliola, D., Yazdanpanah, Y., Burdet, C., Mentré, F., & DisCoVeRy Study Group. (2022). Remdesivir plus standard of care versus standard of care alone for the treatment of patients admitted to hospital with Covid-19 (DisCoVeRy): A phase 3, randomised, controlled, open-label trial. *The Lancet. Infectious Diseases*, 22(2), 209-221. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00485-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00485-0)
- Ali, K., Azher, T., Baqi, M., Binnie, A., Borgia, S., Carrier, F. M., Cavayas, Y. A., Chagnon, N., Cheng, M. P., Conly, J., Costiniuk, C., Daley, P., Daneman, N., Douglas, J., Downey, C., Duan, E., Duceppe, E., Durand, M., English, S., ... Association of Medical Microbiology and Infectious Disease Canada (AMMI) Clinical Research Network and the Canadian Critical Care Trials Group. (2022). Remdesivir for the treatment of patients in hospital with Covid-19 in Canada: A randomized controlled trial. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal = Journal de l'Association Médicale Canadienne*, cmaj.211698. <https://doi.org/10.1503/cmaj.211698>
- Anka, A. U., Tahir, M. I., Abubakar, S. D., Alsabbagh, M., Zian, Z., Hamedifar, H., Sabzevari, A., & Azizi, G. (2020). Coronavirus disease 2019 (COVID-19): An overview of the immunopathology, serological diagnosis and management. *Scandinavian Journal of Immunology*, e12998. <https://doi.org/10.1111/sji.12998>
- Beasley, D. (2020, mayo 6). Will Gilead price its coronavirus drug for public good or company profit? *Reuters*. <https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-gilead-pricing-idUSKBN22I2NM>
- Beigel, J. H., Nam, H. H., Adams, P. L., Krafft, A., Ince, W. L., El-Kamary, S. S., & Sims, A. C. (2019). Advances in respiratory virus therapeutics – A meeting report from the 6th isirv

- Antiviral Group conference. *Antiviral Research*, 167, 45-67.
<https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2019.04.006>
- Beigel, J. H., Tomashek, K. M., Dodd, L. E., Mehta, A. K., Zingman, B. S., Kalil, A. C., Hohmann, E., Chu, H. Y., Luetkemeyer, A., Kline, S., Lopez de Castilla, D., Finberg, R. W., Dierberg, K., Tapson, V., Hsieh, L., Patterson, T. F., Paredes, R., Sweeney, D. A., Short, W. R., ... ACTT-1 Study Group Members. (2020). Remdesivir for the Treatment of Covid-19—Final Report. *The New England Journal of Medicine*, 383(19), 1813-1826. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007764>
- Biancofiore, A., Mirijello, A., Puteo, M. A., Di Viesti, M. P., Labonia, M., Copetti, M., De Cosmo, S., Lombardi, R., & CSS-Covid-19 Group. (2022). Remdesivir significantly reduces SARS-CoV-2 viral load on nasopharyngeal swabs in hospitalized patients with Covid-19: A retrospective case-control study. *Journal of Medical Virology*.
<https://doi.org/10.1002/jmv.27598>
- Chilamakuri, R., & Agarwal, S. (2021). Covid-19: Characteristics and Therapeutics. *Cells*, 10(2), 206. <https://doi.org/10.3390/cells10020206>
- Choy, K.-T., Wong, A. Y.-L., Kaewpreedee, P., Sia, S. F., Chen, D., Hui, K. P. Y., Chu, D. K. W., Chan, M. C. W., Cheung, P. P.-H., Huang, X., Peiris, M., & Yen, H.-L. (2020). Remdesivir, lopinavir, emetine, and homoharringtonine inhibit SARS-CoV-2 replication in vitro. *Antiviral Research*, 178, 104786.
<https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104786>
- Covid-19 Treatment Guidelines Panel. (2022). *Coronavirus Disease 2019 (Covid-19) Treatment Guidelines*. National Institutes of Health.
<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
- Falcone, M., Suardi, L. R., Tiseo, G., Barbieri, C., Giusti, L., Galfo, V., Forniti, A., Caroselli, C., Della Sala, L., Tempini, S., Okoye, C., Monzani, F., & Menichetti, F. (2022). Early Use of Remdesivir and Risk of Disease Progression in Hospitalized Patients With Mild to Moderate Covid-19. *Clinical Therapeutics*, S0149-2918(22)00012-1.
<https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2022.01.007>

- Focosi, D., Maggi, F., McConnell, S., & Casadevall, A. (2022). Very low levels of remdesivir resistance in SARS-COV-2 genomes after 18 months of massive usage during the COVID19 pandemic: A GISAID exploratory analysis. *Antiviral Research*, 198, 105247. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2022.105247>
- Goldman, J. D., Lye, D. C. B., 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., ... GS-US-540-5773 Investigators. (2020). Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. *The New England Journal of Medicine*, 383(19), 1827-1837. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2015301>
- Gottlieb, R. L., Vaca, C. E., Paredes, R., Mera, J., Webb, B. J., Perez, G., Oguchi, G., Ryan, P., Nielsen, B. U., Brown, M., Hidalgo, A., Sachdeva, Y., Mittal, S., Osiyemi, O., Skarbinski, J., Juneja, K., Hyland, R. H., Osinusi, A., Chen, S., ... GS-US-540-9012 (PINETREE) Investigators. (2022). Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. *The New England Journal of Medicine*, 386(4), 305-315. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2116846>
- Infectious Diseases Society of America. (2022, octubre 5). *Covid-19 Guideline, Part 1: Treatment and Management*. <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>
- Irfan, U. (2020, octubre 24). *The FDA approved remdesivir to treat Covid-19. Scientists are questioning the evidence*. Vox. <https://www.vox.com/21530401/remdesivir-approved-by-fda-covid-19-fda-gilead-veklury>
- Jorgensen, S. C. J., Kebriaei, R., & Dresser, L. D. (2020). Remdesivir: Review of Pharmacology, Pre-clinical Data, and Emerging Clinical Experience for Covid-19. *Pharmacotherapy*, 40(7), 659-671. <https://doi.org/10.1002/phar.2429>
- Kalil, A. C., Mehta, A. K., Patterson, T. F., Erdmann, N., Gomez, C. A., Jain, M. K., Wolfe, C. R., Ruiz-Palacios, G. M., Kline, S., Regalado Pineda, J., Luetkemeyer, A. F., Harkins, M. S., Jackson, P. E. H., Iovine, N. M., Tapson, V. F., Oh, M.-D., Whitaker, J. A.,

- Mularski, R. A., Paules, C. I., ... ACTT-3 study group members. (2021). Efficacy of interferon beta-1a plus remdesivir compared with remdesivir alone in hospitalised adults with Covid-19: A double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet. Respiratory Medicine*, 9(12), 1365-1376. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00384-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00384-2)
- Kalil, A. C., Patterson, T. F., Mehta, A. K., Tomashek, K. M., Wolfe, C. R., Ghazaryan, V., Marconi, V. C., Ruiz-Palacios, G. M., Hsieh, L., Kline, S., Tapson, V., Iovine, N. M., Jain, M. K., Sweeney, D. A., El Sahly, H. M., Branche, A. R., Regalado Pineda, J., Lye, D. C., Sandkovsky, U., ... ACTT-2 Study Group Members. (2021). Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *The New England Journal of Medicine*, 384(9), 795-807. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2031994>
- Lamb, Y. N. (2020). Remdesivir: First Approval. *Drugs*, 80(13), 1355-1363. <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01378-w>
- Mahajan, L., Singh, A. P., & Gifty, null. (2021). Clinical outcomes of using remdesivir in patients with moderate to severe Covid-19: A prospective randomised study. *Indian Journal of Anaesthesia*, 65(Suppl 1), S41-S46. https://doi.org/10.4103/ija.IJA_149_21
- Malik, M. I., Zafar, S. A. F., Malik, M., Qayyum, F., Akram, I., Arshad, A., Waheed, K., Saleem, J., Jabbar, A., Tahir, M. J., & Yousaf, Z. (2022). The utility of remdesivir in SARS-CoV-2: A single tertiary care center experience from a developing country. *Exploratory Research in Clinical and Social Pharmacy*, 100107. <https://doi.org/10.1016/j.rcsop.2022.100107>
- Malin, J. J., Suárez, I., Priesner, V., Fätkenheuer, G., & Rybniker, J. (2020). Remdesivir against Covid-19 and Other Viral Diseases. *Clinical Microbiology Reviews*, 34(1), e00162-20. <https://doi.org/10.1128/CMR.00162-20>
- Marrone, A., Nevola, R., Sellitto, A., Cozzolino, D., Romano, C., Cuomo, G., Aprea, C., Schwartzbaum, M. X. P., Riconzi, C., Imbriani, S., Rinaldi, L., Gjeloshi, K., Padula, A., Ranieri, R., Ruosi, C., Meo, L. A., Abitabile, M., Cinone, F., Carusone, C., & Adinolfi, L. E. (2022). Remdesivir plus dexamethasone versus dexamethasone alone for the

treatment of Covid-19 patients requiring supplemental O2 therapy: A prospective controlled non-randomized study. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, ciac014. <https://doi.org/10.1093/cid/ciac014>

Montastruc, F., Thuriot, S., & Durrieu, G. (2020). Hepatic Disorders With the Use of Remdesivir for Coronavirus 2019. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*, 18(12), 2835-2836. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.07.050>

Ohl, M. E., Miller, D. R., Lund, B. C., Kobayashi, T., Richardson Miell, K., Beck, B. F., Alexander, B., Crothers, K., & Vaughan Sarrazin, M. S. (2021). Association of Remdesivir Treatment With Survival and Length of Hospital Stay Among US Veterans Hospitalized With Covid-19. *JAMA Network Open*, 4(7), e2114741. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.14741>

Olender, S. A., Walunas, T. L., Martinez, E., Perez, K. K., Castagna, A., Wang, S., Kurbegov, D., Goyal, P., Ripamonti, D., Balani, B., De Rosa, F. G., De Wit, S., Kim, S.-W., Diaz, G., Bruno, R., Mullane, K. M., Lye, D. C., Gottlieb, R. L., Haubrich, R. H., ... Boffito, M. (2021). Remdesivir Versus Standard-of-Care for Severe Coronavirus Disease 2019 Infection: An Analysis of 28-Day Mortality. *Open Forum Infectious Diseases*, 8(7), ofab278. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofab278>

Organización Mundial de la Salud. (2020). *La OMS recomienda no utilizar remdesivir en pacientes con Covid-19*. <https://www.who.int/es/news-room/feature-stories/detail/who-recommends-against-the-use-of-remdesivir-in-covid-19-patients>

Osuchowski, M. F., Winkler, M. S., Skirecki, T., Cajander, S., Shankar-Hari, M., Lachmann, G., Monneret, G., Venet, F., Bauer, M., Brunkhorst, F. M., Weis, S., Garcia-Salido, A., Kox, M., Cavillon, J.-M., Uhle, F., Weigand, M. A., Flohé, S. B., Wiersinga, W. J., Almansa, R., ... Rubio, I. (2021). The Covid-19 puzzle: Deciphering pathophysiology and phenotypes of a new disease entity. *The Lancet. Respiratory Medicine*, 9(6), 622-642. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00218-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00218-6)

- Parasher, A. (2021). Covid-19: Current understanding of its Pathophysiology, Clinical presentation and Treatment. *Postgraduate Medical Journal*, 97(1147), 312-320. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-138577>
- Pasquini, Z., Montalti, R., Temperoni, C., Canovari, B., Mancini, M., Tempesta, M., Pimpini, D., Zallocco, N., & Barchiesi, F. (2020). Effectiveness of remdesivir in patients with Covid-19 under mechanical ventilation in an Italian ICU. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 75(11), 3359-3365. <https://doi.org/10.1093/jac/dkaa321>
- Rahman, S., Montero, M. T. V., Rowe, K., Kirton, R., & Kunik, F. (2021). Epidemiology, pathogenesis, clinical presentations, diagnosis and treatment of Covid-19: A review of current evidence. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 1-21. <https://doi.org/10.1080/17512433.2021.1902303>
- Salian, V. S., Wright, J. A., Vedell, P. T., Nair, S., Li, C., Kandimalla, M., Tang, X., Carmona Porquera, E. M., Kalari, K. R., & Kandimalla, K. K. (2021). Covid-19 Transmission, Current Treatment, and Future Therapeutic Strategies. *Molecular Pharmaceutics*, acs.molpharmaceut.0c00608. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.0c00608>
- Saroyo, Y. B., Rumondang, A., Febriana, I. S., Harzif, A. K., & Irwinda, R. (2021). Remdesivir Treatment for COVID 19 in Pregnant Patients with Moderate to Severe Symptoms: Serial Case Report. *Infectious Disease Reports*, 13(2), 437-443. <https://doi.org/10.3390/idr13020042>
- Sharma, A., Ahmad Farouk, I., & Lal, S. K. (2021). Covid-19: A Review on the Novel Coronavirus Disease Evolution, Transmission, Detection, Control and Prevention. *Viruses*, 13(2), 202. <https://doi.org/10.3390/v13020202>
- Sharma, D. J., Deb, A., Sarma, P., Mallick, B., & Bhattacharjee, P. (2021). Comparative Safety and Efficacy of Remdesivir Versus Remdesivir Plus Convalescent Plasma Therapy (CPT) and the Effect of Timing of Initiation of Remdesivir in Covid-19 Patients: An Observational Study From North East India. *Cureus*, 13(11), e19976. <https://doi.org/10.7759/cureus.19976>

- Singh, A. K., Singh, A., Singh, R., & Misra, A. (2020). Remdesivir in Covid-19: A critical review of pharmacology, pre-clinical and clinical studies. *Diabetes & Metabolic Syndrome*, 14(4), 641-648. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.05.018>
- Singh, V., & Choudhary, A. (2021). Treatment With Remdesivir in Two Pregnant Patients With Covid-19 Pneumonia. *Cureus*, 13(5), e14986. <https://doi.org/10.7759/cureus.14986>
- Spinner, C. D., Gottlieb, R. L., Criner, G. J., Arribas López, J. R., Cattelan, A. M., Soriano Viladomiu, A., Ogbuagu, O., Malhotra, P., Mullane, K. M., Castagna, A., Chai, L. Y. A., Roestenberg, M., Tsang, O. T. Y., Bernasconi, E., Le Turnier, P., Chang, S.-C., SenGupta, D., Hyland, R. H., Osinusi, A. O., ... GS-US-540-5774 Investigators. (2020). Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate Covid-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 324(11), 1048-1057. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.16349>
- Vandenberg, O., Martiny, D., Rochas, O., van Belkum, A., & Kozlakidis, Z. (2020). Considerations for diagnostic Covid-19 tests. *Nature Reviews. Microbiology*, 1-13. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00461-z>
- Vangeel, L., Chiu, W., De Jonghe, S., Maes, P., Slechten, B., Raymenants, J., André, E., Leyssen, P., Neyts, J., & Jochmans, D. (2022). Remdesivir, Molnupiravir and Nirmatrelvir remain active against SARS-CoV-2 Omicron and other variants of concern. *Antiviral Research*, 198, 105252. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2022.105252>
- Vermillion, M. S., Murakami, E., Ma, B., Pitts, J., Tomkinson, A., Rautiola, D., Babusis, D., Irshad, H., Siegel, D., Kim, C., Zhao, X., Niu, C., Yang, J., Gigliotti, A., Kadrichu, N., Bilello, J. P., Ellis, S., Bannister, R., Subramanian, R., ... Porter, D. P. (2021). Inhaled remdesivir reduces viral burden in a nonhuman primate model of SARS-CoV-2 infection. *Science Translational Medicine*, eab1828. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.ab18282>

- Wang, J., Reiss, K., Shi, Y., Lolis, E., Lisi, G. P., & Batista, V. S. (2021). Mechanism of Inhibition of the Reproduction of SARS-CoV-2 and Ebola Viruses by Remdesivir. *Biochemistry*, *60*(24), 1869-1875. <https://doi.org/10.1021/acs.biochem.1c00292>
- 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, 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)
- Whittington, M. D., Pearson, S. D., Rind, D. M., & Campbell, J. D. (2022). The Cost-Effectiveness of Remdesivir for Hospitalized Patients With Covid-19. *Value in Health*, *25*(5), 744-750. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2021.11.1378>
- Williamson, B. N., Pérez-Pérez, L., Schwarz, B., Feldmann, F., Holbrook, M. G., Singh, M., Lye, D. S., Babusis, D., Subramanian, R., Haddock, E., Okumura, A., Hanley, P. W., Lovaglio, J., Bosio, C. M., Porter, D. P., Cihlar, T., Mackman, R. L., Saturday, G., & de Wit, E. (2022). Subcutaneous remdesivir administration prevents interstitial pneumonia in rhesus macaques inoculated with SARS-CoV-2. *Antiviral Research*, *198*, 105246. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2022.105246>