



CONCLUSIONES

Evidencia de baja calidad sugiere que el uso de remdesivir podría disminuir la mortalidad en pacientes con COVID-19, aunque la imprecisión de los resultados no permite formular conclusiones definitivas. Evidencia de moderada calidad sugiere que reduciría el tiempo a la mejoría clínica. Evidencia de moderada calidad no encontró diferencias entre una pauta de administración durante 10 versus 5 días al evaluar mortalidad y tasa de recuperación.

El Instituto Nacional de los Estados Unidos y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios sugieren su utilización en pacientes con COVID-19 severa. El resto de las guías de práctica clínica, recomendaciones de las principales sociedades internacionales, organismos gubernamentales o consensos de expertos consultadas no recomiendan su utilización fuera de estudios de investigación a la espera de los resultados finales de múltiples ensayos clínicos aleatorizados que se encuentran en curso.

No se encontraron estudios de costo-efectividad o de impacto presupuestario en Latinoamérica.

Debido a la urgencia en la realización de este documento relacionado con la pandemia por COVID-19, este documento difiere de los usualmente disponibles en su proceso, formato y tiempos de consulta pública.

*Este documento fue realizado por el Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) a pedido de las instituciones públicas, de la seguridad social y privadas de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS. www.iecs.org.ar/consorcios. Para citar este informe: Gonzalez L, García Martí S, Alcaraz A, Pichon-Riviere A, Augustovski F, Bardach A, Ciapponi A. **Remdesivir en pacientes con COVID-19**. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 777, Buenos Aires, Argentina. 12 de Junio de 2020. ISSN 1668-2793. Disponible en www.iecs.org.ar*

1. Contexto clínico

La Enfermedad por el Coronavirus 2019 (COVID–19, por su sigla en inglés *Coronavirus Disease 2019*) es una enfermedad respiratoria de humanos producida por un nuevo coronavirus identificado con la sigla SARS-CoV-2.(1)

El 11 de marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la COVID-19 como una pandemia. Desde ese momento hasta este 01 de junio se han reportado más de 60.040.609 casos y la muerte de 370.657 personas. (2)

El período de incubación de la infección es de 2 a 14 días. La mayor parte de los contagios se producen persona a persona, siendo altamente transmisible.(3) La clínica varía desde casos asintomáticos a cuadros febriles con tos y dificultad respiratoria, neumonía y distrés respiratorio. También puede acompañarse de alteraciones gastrointestinales. (3)

En los casos con mal pronóstico, el paciente presenta un importante deterioro respiratorio en 4-8 días. Las imágenes radiológicas muestran generalmente neumonía focal o generalizada semejante al síndrome de distress respiratorio agudo. (3) La mayoría de los casos graves requieren ingreso hospitalario, siendo mayoritariamente casos primarios en pacientes de edad avanzada y con comorbilidades (diabetes, enfermedad crónica renal, hipertensión, enfermedad cardíaca y enfermedad pulmonar crónica). La tasa media de letalidad de los pacientes ingresados a UTI es cercana al 49%, siendo los valores más elevados en pacientes masculinos de más de 50 años con comorbilidades múltiples. (3)

Actualmente el tratamiento de la COVID–19 es sintomático y de sostén no existiendo hasta el momento tratamiento farmacológico específico curativo. Recientemente se demostró que el remdesivir, un fármaco antiviral, ha demostrado inhibir la replicación viral del SARS-CoV-2 en células cultivadas, ratones y modelos de primates no humanos.(4) Se postula que el uso de remdesivir para el tratamiento de la COVID–19.

2. Tecnología

Remdesivir (GS-5734) es un profármaco análogo de la adenosina que compite preferentemente por el ATP viral y se incorpora como falso nucleósido a la nueva cadena del ARN viral.(1) Al incorporarse a las cadenas de ARN virales durante su replicación da como resultado la terminación prematura de la misma. La dosis de inicio recomendada es de 200 mg administrada de manera endovenosa el primer día, seguido de 100mg una vez al día durante 9 días.

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) autorizó su uso compasivo para el tratamiento de pacientes mayores de 12 años de edad que pesen al menos 40 kg que requieran asistencia respiratoria mecánica invasiva por COVID–19 (confirmado por PCR o que hayan tenido contacto con un caso y su resultado se encuentre pendiente).(5) La administración de Drogas y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, su sigla en inglés *Food and Drug Administration*) autorizó su utilización por Emergencia (EUA, Emergency Use Authorization) para el tratamiento de pacientes niños o adultos hospitalizados con COVID–19 severa según los siguientes criterios: presentan una saturación de oxígeno (SpO₂) ≤ 94% en aire ambiente, requieren oxígeno suplementario o ventilación mecánica u oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO).(6) En Argentina, la Administración Argentina de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) no autorizó su utilización bajo ninguna forma.

3. Objetivo

El objetivo del presente informe es evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del uso de remdesivir para el tratamiento de la COVID-19.

4. Métodos

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas, en buscadores genéricos de internet, y financiadores de salud. Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), evaluaciones económicas, guías de práctica clínica (GPC) y políticas de cobertura de diferentes sistemas de salud.

En PubMed se utilizó la estrategia de búsqueda que se detalla en el Anexo I.

En CRD (del inglés *Centre for Reviews and Dissemination- University of York*), en *Triptatabase*, en *medRxiv*, en los sitios web de financiadores de salud y de sociedades científicas, así como en los buscadores genéricos de internet se buscó con el nombre de la tecnología y sus sinónimos y/o la patología.

La evaluación y selección de los estudios identificados en la búsqueda bibliográfica fue realizada sobre la base de los criterios presentados en la Tabla 1.

La metodología utilizada en la matriz de valoración y sección de conclusiones se describe también en el Anexo I.

Tabla 1. Criterios de inclusión. Pregunta PICO

Población	Pacientes con diagnóstico de COVID-19
Intervención	Remdesivir + tratamiento de sostén.
Comparador	Tratamiento de sostén.
Resultados (en orden decreciente de importancia)	Eficacia: mortalidad, ingreso a unidad de cuidados intensivos, requerimientos de asistencia respiratoria mecánica, tiempo de estadía hospitalaria, carga viral. Seguridad: número de muertes asociadas al tratamiento, incidencia de eventos adversos graves.
Diseño	Revisiones sistemáticas y meta-análisis, ensayos clínicos controlados aleatorizados, informes de evaluación de tecnologías, evaluaciones económicas, guías de práctica clínica, políticas de cobertura.

5. Resultados

Se incluyeron una revisión sistemática con meta-análisis, tres ECAs, un estudio observacional, y nueve GPC sobre el tratamiento de pacientes con diagnóstico de COVID-19.

5.1 Eficacia y seguridad

Beigel y col. publicaron en el año 2020 los resultados preliminares de un ECA (análisis intermedio realizado por la junta de monitoreo de datos y seguridad) que evaluó la eficacia del uso de remdesivir en pacientes con diagnóstico de neumonía por SARS-CoV-2 severa (estudio denominado ACTT; NCT04280705).(7) Los pacientes fueron aleatorizados a recibir remdesivir durante 10 días (n:541) en dosis recomendadas o placebo (n:522). El objetivo final primario fue el tiempo a recuperación, definido como el primer día, durante los 28 posteriores a la inscripción, en el que un paciente cumplió con las categorías 1, 2 o 3 en la escala ordinal de ocho categorías (ver Anexo II). La mediana de edad fue 58,9 años (43,9 a 73,9 años) y en su mayoría presentaba enfermedad severa (88,7%). Más de la mitad de los pacientes enrolados presentaban al menos dos o más comorbilidades siendo la hipertensión arterial (49,6%), obesidad (37%) y diabetes tipo II (29,7) las más prevalentes. La mediana desde el inicio de los síntomas a la aleatorización fue 9 días (rango intercuartilo 6 a 12 días). No existió diferencia estadísticamente significativa en la tasa de mortalidad a los 14 días entre ambos grupos de tratamiento (7,1% en el grupo que recibió remdesivir versus 11,9% en el grupo placebo; HR 0,74; IC 95%: 0,50 - 1,10). Los pacientes que recibieron remdesivir tuvieron una mediana de tiempo de recuperación de 11 días (IC 95%: 9 - 12), en comparación con 15 días (IC 95%: 13 - 19) de aquellos que recibieron placebo (HR 1.32; IC 95%: 1,12 - 1,55). La incidencia de eventos adversos catalogados como severos fue mayor en el grupo placebo (21,1 versus 27%), siendo el más frecuentemente reportado el empeoramiento de la función respiratoria (5,2 versus 8%).

Wang y col. publicaron en el año 2020 los resultados de un ECA que evaluó la eficacia del uso de remdesivir en pacientes con diagnóstico confirmado de neumonía por COVID-19 y requerimientos de internación para el suministro de oxigenoterapia (NCT04257656).(8) Los pacientes fueron aleatorizados a recibir remdesivir en dosis recomendadas o placebo antes de los 12 días de iniciados los síntomas. La utilización concomitante de lopinavir-ritonavir, interferones, y corticoides fue permitida. El estudio fue detenido prematuramente por recomendación del comité de seguridad luego del primer análisis interino. Del total de 453 pacientes fueron reclutados 237 disminuyendo el poder estadístico a 58%. La mediana de edad fue 65 años (rango intercuartilo 56 a 71 años) y la mediana desde el inicio de los síntomas a la aleatorización fue 10 días (rango intercuartilo 9 a 12 días). Al ingreso, el 81,8% requería oxígeno suplementario, el 15,6% requería cánula nasal de alto flujo o ventilación no-invasiva y solo un paciente requería asistencia respiratoria mecánica (ARM) u oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO, *Extracorporeal Membrane Oxygenation*). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad a los 28 días (14% versus 13%), en el tiempo a la mejoría clínica medida con una escala ordinal de siete categorías (21 versus 23 días; HR: 1,23; IC 95%: 0,87 - 1,75) o en los días de asistencia respiratoria mecánica. La tasa acumulativa de carga viral indetectable en hisopos naso y orofaríngeos para el día 28 fue similar entre ambos grupos. Los eventos adversos más comunes en el grupo que recibió remdesivir fueron constipación, hipoalbuminemia, hipopotasemia, anemia, trombocitopenia y aumento en la concentración de bilirrubina total. La incidencia de eventos adversos clasificados como severos fue superior en el grupo placebo (18% versus 26%) un número mayor de pacientes en el grupo remdesivir debió suspender el tratamiento debido a ellos (12% versus 5%), de los cuales siete (5%) se debieron a insuficiencia respiratoria o síndrome de dificultad respiratoria aguda en el grupo remdesivir.

Alexander y col. publicaron en el año 2020 los resultados de una RS con meta-análisis donde combinaron los resultados los estudios publicados por Beigel y Wang (dos ECAs; n:1299).⁽⁹⁾ El uso de remdesivir se asoció a una disminución en la mortalidad a los 14 días (RR=0,69; IC 95%: 0,49 – 0,99), el tiempo hasta la mejoría clínica (-3,95 días; IC 95%: -3,86 a -4,05), reportándose una menor incidencia de eventos adversos serios (RR=0,77; IC 95%: 0,63 – 0,94) comparados con la utilización de placebo.

Goldman y col. publicaron en el año 2020 los resultados de un ECA que comparó la eficacia del uso de remdesivir por 5 o 10 días en pacientes con diagnóstico de neumonía por SARS-CoV-2 severa (NCT04292899).⁽¹⁰⁾ Los pacientes fueron aleatorizados a recibir remdesivir durante 5 días (n:200) o 10 días (n:197). Las características de los pacientes estuvieron balanceadas en ambos grupos de tratamiento a excepción del estado clínico en el cual aquellos asignados al grupo de 10 días tenían se encontraban con mayor severidad que los asignados al grupo de 5 días. El objetivo final primario fue el estado clínico reportado en el día 14 (evaluado en una escala ordinal de 7 puntos; VER ANEXO II). Para el día 14, se produjo una mejoría clínica de 2 puntos o más en la escala ordinal en el 64% de los pacientes en el grupo de 5 días y en el 54% en el grupo de 10 días. Sin embargo, luego del ajuste según el estado clínico basal, distribución de los pacientes que recibieron 10 días fue similar a la de los pacientes en el grupo de 5 días. Los eventos adversos más comunes fueron náuseas (9% de los pacientes), empeoramiento de la insuficiencia respiratoria (8%), elevación de las enzimas hepáticas (7%) y constipación (7%).

Grein y col. publicaron en el año 2020 los resultados de un estudio observacional (serie de casos sin control) en el cual se administró de manera compasiva remdesivir a pacientes con infección confirmada por SARS-CoV-2 que tenía una saturación de oxígeno menor de 94% mientras respiraban aire ambiente o necesitaban el aporte de oxígeno suplementario.⁽¹¹⁾ La solicitud del medicamento se realizaba a Gilead y en aquellos en los cuales eran aprobado su utilización el remdesivir se autorizaba a dosis habituales. Del total siete pacientes fueron excluidos por falta de información basal y uno por error en la fecha de inicio de remdesivir. Por lo cual solo 53 pacientes fueron incluidos en el análisis de resultados. La mediana de edad fue 64 años (rango intercuartilo 48 a 71 años) y la mediana desde el inicio de los síntomas a la aleatorización fue 12 días (rango intercuartilo 9 a 15 días). Al ingreso, el 19% requería oxígeno suplementario, el 13% requería cánula nasal de alto flujo o ventilación no-invasiva y un 64% de los pacientes requería ARM o ECMO. La mejoría clínica definida como el descenso de 2 puntos o más con una escala ordinal de siete categorías al día 28 fue del 84% (IC 95%: 70-99). El 13% de los pacientes fallecieron (7/53). La mediana de tiempo entre el inicio del remdesivir y el fallecimiento fue 15 días (rango intercuartilo 9 a 17 días). La mortalidad fue del 18% (6/34) entre los pacientes que recibían ventilación invasiva, y de 5% (1/19) entre que no fueron tratados con asistencia ventilatoria mecánica.

El 60% de los pacientes informaron eventos adversos siendo los más comunes aumento de las enzimas hepáticas, diarrea, exantema, insuficiencia renal e hipotensión. El 23% de ellos tuvieron eventos adversos catalogados como graves siendo necesario la suspensión del remdesivir en el 8% de ellos.

Adicionalmente se identificaron siete ECAs en curso, principalmente en etapa de reclutamiento, que se encuentran evaluando su eficacia y seguridad en pacientes con infecciones moderadas y severas por COVID-19 (tabla 1).

Tabla 2. Ensayos clínicos aleatorizados que evalúan la eficacia y seguridad de remdesivir en pacientes con COVID-19.

ID	Tipo	Lugar	Severidad (N)	Comparador	Etapa	Finalización
----	------	-------	---------------	------------	-------	--------------

NCT04257656 (12)	Fase III	China	Severa (453)	Placebo	Finalizado	01 Mayo 2020
NCT04252664 (13)	Fase III	China	Moderada (308)	Placebo	Suspendido	27 Abril 2020
NCT04292899 (14)	Fase III	Multicéntrico	Severa (400)	a. 5 días b. 10 días	Finalizado	Mayo 2020
NCT04292730 (15)	Fase III	Multicéntrico	Moderada (600)	a.5 días b.10 días c.Tto estandar	En curso	Mayo 2020
NCT04280705 (16)	Fase III	Multicéntrico	Moderada - Severa (440)	Placebo	En curso	Abril 2023
NCT04321616 (17)	Fase III	Noruega	Moderada - Severa (700)	a.Hidroxiclороquina b.Tto estandar	Reclutando	Noviembre 2020
NCT04315948 (18)	Fase III	Francia	Moderada - Severa (1500)	a.Lopinavir/Ritonavir b. Tto estándar c.Interferon d.Hidroxiclороquina	Reclutando	Marzo 2023
NCT04330690 (Solidarity) (19)	Fase II	Canadá	No especificada (440)	a:Lopinavir/ritonavir b: Hidroxiclороquina	Reclutando	Mayo 2022
NCT04373044 (20)	Fase II	EE.UU	Moderada - Severa (59)	a:Lopinavir/ritonavir b: Hidroxiclороquina c: Baricitinib	Reclutando	Abril 2024
NCT04349410 (21)	Fase II/III	EE.UU		a: Hidroxiclороquina Drug: Remdesivir b: Tocilizumab c: Metilprednisolona d: Interferon- Alpha2B e: Losartan f: Suero Convaleciente	Reclutamiento por invitación	Noviembre 2020

5.2 Costos de la tecnología

El remdesivir es distribuido en frasco ampollas conteniendo 100mg. Se desconoce el costo de adquisición. No se encontraron estudios de costo-efectividad o de impacto presupuestario en Latinoamérica.

5.4 Guías de práctica clínica y recomendaciones de sociedades científicas

A continuación, se detalla el contenido de las guías de práctica clínica y recomendaciones de sociedades científicas de diferentes países de Latinoamérica y el mundo. Para favorecer la comparación, se muestran sintéticamente en la Tabla 3.

En Argentina las recomendaciones condicionales para el abordaje terapéutico de COVID-19 del Ministerio de Salud mencionan que no hay datos clínicos suficientes para recomendar a favor o en contra del uso de remdesivir para el tratamiento de COVID-19. (22)

Las recomendaciones del Grupo Colaborativo Internacional para el tratamiento de la sepsis y el shock septicémico no recomiendan el uso de remdesivir en pacientes con COVID-19.(23) En su actualización más reciente concluye que no hay pruebas suficientes para emitir una recomendación sobre uso de agentes antivirales en adultos críticos con COVID-19.(24)

La guía de recomendaciones elaborada por el Instituto Nacional de salud de los estados unidos (NIH, su sigla en inglés *National Institutes of Health*) menciona en su guía de recomendaciones para el tratamiento de la COVID-19 recomienda el uso de remdesivir para el tratamiento de pacientes con cuadros severos en base a los resultados preliminares del estudio.(25) No recomiendan su utilización para cuadros leves o moderados. La Sociedad Estadounidense de Enfermedades Infecciosas (IDSA, su sigla en inglés *Infectious Diseases Society of America*) en su guía de recomendaciones para el tratamiento de la COVID-19 decidió no realizar recomendaciones a favor o en contra de su utilización a la espera del resultado de los ECA que se encuentran en curso. (26)(27)

La guía elaborada por la Organización Mundial de la Salud para el manejo clínico de la COVID-19 no recomienda el uso de remdesivir para su tratamiento o profilaxis fuera de un ensayo clínico.(28)(29)

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) menciona que se permitirá el acceso a este fármaco para pacientes hospitalizados con infección por SARS-CoV-2 y enfermedad grave. La enfermedad grave se define como pacientes con una saturación de oxígeno (SpO₂) ≤ 94% en aire ambiente, que requieren oxígeno suplementario o que requieren ventilación mecánica o que requieren oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO). (30)

Un informe de ETS elaborado por la Agencia Canadiense de Drogas y Tecnologías en Salud (CADTH, su sigla del inglés *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) concluye que la evidencia actual es insuficiente para determinar qué pacientes tienen más probabilidades de beneficiarse de remdesivir y si un ciclo más corto (cinco días) ofrece los mismos beneficios que 10 días de tratamiento.(31)

El el Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia del Reino Unido (NICE, del inglés *National Institute for Health and Clinical Excellence*) se encuentra evaluando el uso de remdesivir para el tratamiento de sospecha o confirmación de COVID-19 severa.(32)

En Brasil las recomendaciones de la Asociación de Medicina de Emergencia mencionan que no existe medicamento eficaz para el tratamiento de la COVID-19.(33) El uso de remdesivir podría ser utilizado de manera compasiva en pacientes con cuadros severos. En Uruguay, un consenso inter sociedades menciona que aún no hay evidencia de ensayos clínicos controlados para recomendar un tratamiento antiviral específico para el SARS-CoV-2, si bien hay varios estudios en marcha. (34)

Tabla N. Resumen de las guías de práctica clínica y recomendaciones relevadas

Financiador o Institución	País	Año	Recomendación
ARGENTINA			
Ministerio de Salud de la Nación (22)	Argentina	2020	NM
AMERICA LATINA			
Associação Brasileira de Medicina de Emergencia (33)	Brasil	2020	Sí†
Ministerio de Salud (35)	Chile	2020	NM
Ministerio de Salud (36)	Peru	2020	NM
Ministerio de Salud Pública (34)	Uruguay	2020	NO
OTROS PAÍSES			
Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios	España	2020	Sí
National Institute for Health and Care Excellence (37)	Reino Unido	2020	NM
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (38)	Canadá	2020	NM
Surviving Sepsis Campaign(23)	Internacional	2020	NO
National Institutes of Health(25)	EE.UU	2020	Sí
Infectious Diseases Society of America Guidelines (26)	EE.UU	2020	NO†
Organización Mundial de la Salud (28)	Internacional	2020	NM
European Centre for Disease Prevention and Control	Europa	2020	NM
Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios(30)	España	2020	NO†

Fuente: Elaboración propia en base a las guías de práctica clínica y recomendaciones relevadas. En aquellas celdas donde dice NM es porque la política relevada no hacía mención a la tecnología evaluada o no especifica la indicación para su utilización. En el caso de los listados positivos (#), se coloca "NM*" en color rojo. † Podría considerarse el uso compasivo en pacientes graves o en el contexto de ECA

Financiamiento: esta evaluación fue realizada gracias a los aportes de entidades públicas, organizaciones no gubernamentales y empresas de medicina prepaga para el desarrollo de documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Conflicto de interés: los autores han indicado que no tienen conflicto de interés en relación a los contenidos de este documento.

Informe de Respuesta Rápida: este modelo de informe constituye una respuesta rápida a una solicitud de información. La búsqueda de información se focaliza principalmente en fuentes secundarias (evaluaciones de tecnologías sanitarias, revisiones sistemáticas y meta-análisis, guías de práctica clínica, políticas de cobertura) y los principales estudios originales. No implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos. Esta evaluación fue realizada en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración. No reemplaza la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en tomar las decisiones apropiadas a la circunstancias del paciente individual, en consulta con el mismo paciente o sus familiares y responsables de su cuidado. Este documento fue realizado a pedido de las instituciones sanitarias de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS.

Proceso de Consulta Pública. Con el objeto de que todos los actores relevantes puedan tener la posibilidad de contribuir, hay diferentes instancias de consulta pública: 1) Primera instancia: equipo IECS publica el inicio de cada documento en la web para que cualquiera envíe información; 2) Segunda instancia: los documentos se publican en forma preliminar abierta durante 15 días para que cualquier persona u organización pueda realizar comentarios o aportar información. Además, el equipo IECS identifica para cada tecnología una serie de organizaciones con mayor relación con la tecnología o problema de salud evaluado, a las que invita a participar activamente. Entre estas se encuentran sociedades científicas, sociedades de pacientes y la industria productora de la tecnología. Los aportes son evaluados y tenidos en cuenta para la elaboración de cada documento. De todos modos, el documento de ETS final es de exclusiva responsabilidad de los autores y del equipo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, quien incorporará eventuales modificaciones luego del proceso de consulta pública en el caso de considerarlo adecuado. La versión final del documento no implica que los actores invitados hayan realizado aportes o estén de acuerdo con el mismo. Para este documento se ha invitado a participar a Gilead y a la Sociedad Argentina de Infectología.

Informe de Respuesta Rápida

Remdesivir en pacientes con COVID-19

Actualización del documento N° 770

Fecha de realización: 12 de junio de 2020

ISSN 1668-2793

Si Ud. desea contactarnos por sugerencias, correcciones y/o modificaciones, puede comunicarse al Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria a través de los siguientes medios: Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. Mail: info@iecs.org.ar Formulario de contacto web: <http://www.iecs.org.ar/contacto/>

IECS – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser utilizado libremente sólo con fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

Anexo I. METODOLOGÍA

La fecha de búsqueda de información fue hasta el 29 de mayo de 2020. Para la búsqueda en Pubmed se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda: ((Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2[Supplementary Concept] OR COVID-19[Supplementary Concept] OR Corona Virus[tiab] OR COVID-19[tiab] OR COVID19[tiab] OR 2019-nCoV[tiab] OR SARS-CoV-2[tiab] OR SARS-CoV2[tiab] OR Coronavir*[tiab]) AND (Remdesivir[Supplementary Concept] OR Remdesivir[tiab]))

Anexo II. ESCALA ORDINAL UTILIZADA PARA EVALUAR EL ESTADO CLÍNICO EN LOS ESTUDIOS PUBLICADOS.

GRADO	ESTADO FUNCIONAL	GRADO
1	Muerto.	8
2	Hospitalizado recibiendo ventilación mecánica invasiva o ECMO	7
3	Hospitalizado que requiere ventilación no invasiva o uso de dispositivos de oxígeno de alto flujo	6
4	Hospitalizado que requiere oxígeno suplementario a bajo flujo	5
5	Hospitalizado que no requiere oxígeno suplementario pero si atención médica continua por COVID-19 u otras condiciones médicas.	4
6	Hospitalizado que no requiere oxígeno suplementario o atención medica	3
7	No hospitalizado pero con limitación de actividades, requerimiento de oxígeno en el hogar, o ambos.	2
	No hospitalizado y sin limitaciones de actividades.	1

ETS, Evaluaciones de tecnologías sanitarias. GPC, Guías de práctica clínica. PC, políticas de cobertura.

BIBLIOGRAFÍA

1. Reina J. [Remdesivir, the antiviral hope against SARS-CoV-2]. Rev Esp Quimioter [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2020 Apr 6]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32239125>
2. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) Situation Dashboard [Internet]. [cited 2020 Apr 2]. Available from: <https://experience.arcgis.com/experience/685d0ace521648f8a5beeeee1b9125cd>
3. Centers for Disease Control and Prevention. Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed Coronavirus Disease (COVID-19) [Internet]. [cited 2020 Apr 2]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>
4. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Vol. 30, Cell Research. Springer Nature; 2020. p. 269–71.
5. European Medicines Agency. Conditions of use, conditions for distribution and patients targeted and conditions for safety monitoring addressed to member states for remdesivir available for compassionate use [Internet]. [cited 2020 May 6]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/conditions-use-conditions-distribution-patients-targeted-conditions-safety-monitoring-addressed_en-2.pdf
6. U.S. Food and Drug Administration. Remdesivir EUA Letter of Authorization [Internet]. 2020 [cited 2020 Jun 1]. Available from: <https://www.fda.gov/media/137564/download>
7. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Preliminary Report. N Engl J Med [Internet]. 2020 May 22 [cited 2020 Jun 1];NEJMoa2007764. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2007764>
8. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet [Internet]. 2020 [cited 2020 May 5];0(0). Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673620310229>
9. Alexander PE, Pitararu J, Lewis K, Aryal K, Thomas P, Szczeklik W, et al. Remdesivir use in patients with coronavirus COVID-19 disease: a systematic review and meta-analysis. medRxiv [Internet]. 2020 Jan 1;2020.05.23.20110932. Available from: <http://medrxiv.org/content/early/2020/05/26/2020.05.23.20110932.abstract>
10. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, Marks KM, Bruno R, Montejano R, et al. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. N Engl J Med [Internet]. 2020 May 27 [cited 2020 Jun 1];NEJMoa2015301. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2015301>
11. Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A, et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. N Engl J Med. 2020 Apr 10;
12. U.S. National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov. Severe 2019-nCoV Remdesivir RCT (NCT04257656) [Internet]. [cited 2020 Apr 2]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04257656>
13. U.S. National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov. Mild/Moderate 2019-nCoV Remdesivir RCT (NCT04252664) [Internet]. [cited 2020 Apr 2]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04252664>
14. U.S. National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov. Study to Evaluate the Safety and Antiviral Activity of Remdesivir (GS-5734™) in Participants With Severe Coronavirus Disease (COVID-19) (NCT04292899) [Internet]. [cited 2020 Apr 2]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04292899>
15. ClinicalTrials.gov USNL of M. Study to Evaluate the Safety and Antiviral Activity of Remdesivir (GS-5734™) in Participants With Moderate Coronavirus Disease (COVID-19) Compared to Standard of Care Treatment (NCT042927300) [Internet]. [cited 2020 Apr 2]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04292730>
16. U.S. National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov. Adaptive COVID-19 Treatment Trial (ACTT) (NCT04280705) [Internet]. [cited 2020 Apr 2]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04280705>
17. U.S. National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov. The Efficacy of Different Anti-viral Drugs in (Severe Acute Respiratory Syndrome-Corona Virus-2) SARS-CoV-2 (NCT04321616) [Internet]. [cited 2020 Apr 2]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04321616>
18. U.S. National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov. Trial of Treatments for COVID-19 in Hospitalized Adults (NCT04257656) [Internet]. [cited 2020 Apr 2]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04315948>
19. U.S. National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov. Treatments for COVID-19: Canadian Arm of the SOLIDARITY Trial (NCT04330690) [Internet]. [cited 2020 Jun 11]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04330690>
20. U.S. National Library of Medicine., ClinicalTrials.gov. Baricitinib, Placebo and Antiviral Therapy for

- the Treatment of Patients With Moderate and Severe COVID-19 (NCT04373044) [Internet]. [cited 2020 Jun 11]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04373044>
21. U.S. National Library of Medicine., ClinicalTrials.gov. The Fleming [FMTVDM] Directed CoVid-19 Treatment Protocol (NCT04349410) [Internet]. [cited 2020 Jun 11]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04349410>
 22. Ministerio de Salud de la Nación Argentina. Recomendaciones condicionales para el abordaje terapéutico de COVID-19. Versión 2.0 [Internet]. [cited 2020 Jun 1]. Available from: <https://www.argentina.gob.ar/salud/coronavirus-COVID-19/abordaje-terapeutico>
 23. Alhazzani W, Hylander Møller M, Arabi YM, Loeb M, Ng Gong M, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [Internet]. Vol. 10, Maurizio Cecconi. 2020 [cited 2020 Apr 2]. Available from: <http://guidecanada.org/>
 24. Society of Critical Care Medicine and European Society of Intensive Care Medicine. Care Medicine. SURVIVING SEPSIS CAMPAIGN: GUIDELINES ON THE MANAGEMENT OF CRITICALLY ILL ADULTS WITH CORONAVIRUS DISEASE 2019 (COVID-19) COVID-19 THERAPY RECOMMENDATIONS TABLE CYTOKINE STORM RECOMMENDATION #41 STRENGTH & QUALITY OF EVIDENCE [Internet]. 2020 [cited 2020 Jun 1]. Available from: <https://www.sccm.org/getattachment/SurvivingSepsisCampaign/Guidelines/COVID-19/SSC-COVID-19-Guidelines-Microlearning-Therapy.pdf?lang=en-US>
 25. National Institutes of Health. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines [Internet]. [cited 2020 Jun 2]. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/antiviral-therapy/remdesivir/>
 26. Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, Lavergne V, Baden L, Cheng VC-C, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. Clin Infect Dis [Internet]. 2020 Apr 27 [cited 2020 May 6]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32338708>
 27. Infectious Diseases Society of America. Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19 [Internet]. [cited 2020 Jun 1]. Available from: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>
 28. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when COVID-19 is suspected [Internet]. [cited 2020 Apr 2]. Available from: [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected)
 29. Organization WH. Clinical management of COVID-19: interim guidance, 27 May 2020 [Internet]. World Health Organization; 2020. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/332196>
 30. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Tratamientos disponibles para el manejo de la infección respiratoria por SARS-CoV-2 [Internet]. [cited 2020 May 6]. Available from: <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-covid-19/tratamientos-disponibles-para-el-manejo-de-la-infeccion-respiratoria-por-sars-cov-2/?lang=en>
 31. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Remdesivir: Evidence Review and Appraisal. COVID-19 CADTH HEALTH TECHNOLOGY REVIEW. Version: 1.0 [Internet]. [cited 2020 Jun 1]. Available from: <https://cadth.ca/sites/default/files/covid-19/hc0003-remdesivir-update.pdf>
 32. National Institute for Health and Clinical Excellence. Planning our rapid COVID-19 response | Coronavirus (COVID-19) [Internet]. [cited 2020 Jun 1]. Available from: <https://www.nice.org.uk/covid-19/planning-rapid-clinical-guidelines-and-evidence-summaries>
 33. Guimarães HP, Damasceno MC, Braga MA, Ujakow D, Schubert C, Carlos J, et al. Coronavírus e Medicina de Emergência: Recomendações para o atendimento inicial do Médico Emergencista pela Associação Brasileira de Medicina de Emergência (ABRAMEDE) [Internet]. [cited 2020 Apr 8]. Available from: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation->
 34. Ministerio de Salud Pública de Uruguay. Recomendaciones conjuntas para el manejo clínico de la infección por SARSCoV- 2 y la enfermedad COVID-19 | Ministerio de Salud Pública [Internet]. [cited 2020 Apr 8]. Available from: <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/publicaciones/recomendaciones-conjuntas-para-manejo-clinico-infeccion-sarscov-2>
 35. Ministerio de Salud. Información técnica - Gobierno de Chile [Internet]. [cited 2020 Apr 8]. Available from: <https://www.minsal.cl/nuevo-coronavirus-2019-ncov/informe-tecnico/>
 36. Ministerio de Salud de Perú. Prevención y Atención de personas afectadas por COVID-19. Resolución 139-2020-MinSa. [Internet]. [cited 2020 Apr 8]. Available from: <https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/574295/resolucion-ministerial-139-2020-MINSA.PDF>
 37. NICE | The National Institute for Health and Care Excellence [Internet]. [cited 2020 Apr 8]. Available from: <https://www.nice.org.uk/>

38. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CADTH.ca [Internet]. [cited 2020 Apr 8]. Available from: <https://www.cadth.ca/>