

Efectividad y seguridad de Remdesivir en el tratamiento de COVID-19

Nota Técnica



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA

Nota técnica COVID-19 N° 15-2021: Efectividad y seguridad de Remdesivir en el tratamiento de COVID-19

PATOLOGÍA: COVID-19

FECHA: octubre de 2021

ANTECEDENTES

- El presente informe se efectúa a solicitud de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Públicas del Ministerio de Salud, que indica informar sobre la evidencia actual sobre la eficacia y seguridad de Remdesivir que se encuentren disponibles en la literatura científica.
- El objetivo del presente informe es brindar la evidencia disponible sobre eficacia y seguridad de Remdesivir en el tratamiento de COVID-19.

ANALISIS

a. Formulación de la pregunta PICO

- ¿Cuál es la eficacia y seguridad de Remdesivir en el tratamiento de COVID-19, disponibles en la evidencia científica?

a. Búsqueda y selección de la literatura científica

- Se efectuó una búsqueda electrónica bases de datos MEDLINE/PubMed y Cochrane Library, sobre las RS y ECA publicados de Remdesivir, con fecha límite 22 de octubre de 2021. La búsqueda fue limitada a documentos desarrollados en idioma español o inglés, registrados por fecha de publicación entre el Agosto y Octubre de 2021, con el fin de actualizar la opinión técnica de Evidencia Actualizada de Remdesivir presentada el 16 de Agosto del presente año.

b. Resultados

- La actualización de las búsquedas en bases de datos mencionadas durante el periodo de Agosto de 2021 y Octubre de 2021, no presentan resultados que actualicen la opinión técnica presentados el 16 de Agosto de 2021.
- Se presentan a continuación los hallazgos que se encuentran vigentes a la fecha:
- Remdesivir es un medicamento antiviral con propiedades para inhibir la replicación viral ARN polimerasa del SARS-CoV-2. Los resultados positivos de los primeros estudios atrajeron la atención de los medios de comunicación y condujeron a la autorización del uso de emergencia del remdesivir en COVID-19. Es necesario conocer a fondo las pruebas actuales sobre los efectos del remdesivir como tratamiento de la infección por el SARS-CoV-2, basadas en ensayos controlados aleatorios (ECA). Ha sido diseñado por Gilead Sciences para el tratamiento del virus del ébola y las infecciones generadas por el virus de Marburgo. Desde inicios del 2002 ha mostrado resultados positivos en el tratamiento del SARS-CoV-2

Evidencia disponible respecto a la eficacia y seguridad de Remdesivir en el tratamiento de COVID-19

- Un ensayo clínico aleatorizado multicéntrico de doble ciego incorporó pacientes de ambos sexos, con rango promedio de edad de 58 años y de diferentes grupos étnicos con diagnóstico de SARS-Cov-2 moderado a severo. Al grupo de intervención se le administró Remdesivir 200 mg vía intravenosa como dosis de carga en el día 1, y se les mantuvo con 100 mg diarios desde el día 2 hasta el alta o deceso. Se realizó el seguimiento correspondiente hasta el día 29. Los resultados concluyeron que remdesivir fue superior al placebo en el proceso de recuperación de adultos hospitalizados con COVID-19 y presentaron menores infecciones del tracto respiratorio(2).

- Se

realizó un ensayo clínico aleatorizado que enroló pacientes varones adultos, administrándoseles 200 mg de remdesivir intravenosa diariamente por cuatro días. El estudio reportó que no se presentaron diferencias significativas en la recuperación entre el grupo de intervención y el grupo control. Asimismo, se reportó que no se encontraron diferencia en la ocurrencia de efectos adversos entre ambos grupos(3).

- Se identificó un ensayo clínico controlado aleatorizado realizado de tipo multicéntrico, cuyos participantes eran hombres y mujeres de diversos grupos étnicos. Al grupo de intervención se le administró 200 mg de Remdesivir vía intravenosa por 5 días el primer día se les administró 200 mg, seguido de 100 mg de remdesivir diariamente desde el día 2 al día 5. Como resultados se encontraron diferencias estadísticamente significativas comparado con el tratamiento usual, pero las diferencias no fueron de relevancia clínica(4).
- Wang et al.(5) realizaron un ensayo clínico randomizado doble ciego, que incluyó dos grupos (intervención y control) de ambos sexos, con diagnóstico de SARS-CoV-2 severo; ambos grupos presentaban comorbilidades de hipertensión, diabetes y enfermedades cardiovasculares. Al grupo de intervención se le administró 200 mg en 250 mL de salina normal intravenosa durante el primer día. A partir del segundo día se les administró 100 mg en 250 mL de salina normal intravenosa a partir del día 2 al 10. Los resultados arrojaron que el uso de Remdesivir no fue asociado con una diferencia en tiempo en el proceso de mejoría. Por otro lado, aunque no es estadísticamente significativo, los pacientes que recibieron remdesivir tuvieron un tiempo numéricamente más rápido para la mejora clínica que los que recibieron placebo entre los pacientes con una duración de los síntomas de 10 días o menos (cociente de riesgos 1-52 [0-95-2-43]). Se notificaron acontecimientos adversos en 102 (66%) de 155 receptores de remdesivir frente a 50 (64%) de 78 receptores de placebo. Remdesivir se interrumpió antes de tiempo debido a los acontecimientos adversos en 18 (12%) pacientes, frente a cuatro (5%) pacientes que interrumpieron el placebo antes de tiempo.
- Se identificó un ensayo clínico controlado, multicéntrico, cuyo grupo de intervención se encontró conformado por pacientes diagnosticados con SARS-CoV-2 de ambos sexos y diferentes etnias. El número total de participantes fue de 11266 (grupo remdesivir 2743 y grupo control 2708), sin embargo, no todos lograron culminar el estudio. Al grupo de intervención se le administró 200 mg de remdesivir el primer día, luego a partir del día 2 al día 10 se les administró 100 mg de remdesivir vía endovenosa. Los resultados arrojaron que remdesivir tiene poco o ningún impacto en la supervivencia del paciente con el diagnóstico en mención(6).

Tabla 1. Resumen de hallazgos para Remdesivir comparado con placebo o cuidado estándar para pacientes adultos hospitalizados con SARS-CoV-2

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados		Riesgo relativo 95% CI	No de participantes (estudios)	Certeza de la evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo asumido					
	Placebo o tratamiento standard	Diferencias de riesgos con remdesivir				
Mortalidad por todas las causas hasta el día 28	108 por 1000	8 menor por 1000 (21 menos a 7 más)	RR 0.93 (0.81 a 1.06)	7142 (4 RCT)	MODERADA ⊕ ⊕ ⊕ ○ Debido a una seria imprecisión ¹	Remdesivir probablemente hace poca o ninguna evidencia diferencia a cualquier causa de mortalidad
Mejora del estado clínico: duración de la liberación de la ventilación mecánica invasiva hasta el día 28	2 estudios informaron de este resultado como una mediana, que no pudo incluirse en el metanálisis. Un estudio informó de una mediana de 17 días (IQR 9 a 28) en el grupo de remdesivir y 20 días (IQR 8 a 28) en el grupo de control (diferencia de tasas -3,0, IC del 95% -9,3 a 3,3). El otro estudio informó de una mediana de 7 días (IQR 4 a 16) en el grupo de remdesivir y 15,5 días (IQR 6 a 21) en el grupo de control (diferencia de tasas -4,0, IC 95% -14 a 2).			1298 (2 ECAs)	BAJA ⊕ ⊕ ○ ○ Debido a un riesgo serio de sesgo y seria imprecisión ^{2,3}	Remdesivir puede tener poco o ningún efecto sobre la mejora del estado clínico: duración hasta la liberación de la ventilación mecánica invasiva.
Mejora del estado clínico: duración hasta la liberación del oxígeno suplementario hasta el día 28	3 estudios informaron de este resultado como una mediana, que no pudo incluirse en el metanálisis. 1 estudio informó de una mediana de 13 días (IQR 5 a 28) en el grupo de remdesivir y 21,0 días (IQR 8 a 28) en el grupo de control (diferencia de tasas -8,0; IC del 95%: -11,8 a -4,2). Un estudio informó de una mediana de 19 días (IQR 11 a 30) en el grupo de remdesivir y 21 días (IQR 14 a 30,5) en el grupo de control (diferencia de tasas -2, IC del 95% -6 a 1). El tercer estudio informó del tiempo de permanencia en el aire ambiente, independientemente de la asistencia respiratoria inicial: 4 días (IQR 2 a 6) en el grupo de remdesivir y 6 días (IQR 4 a 14) en el grupo de control (HR 1,93, 95% CI 1,11 a 3,36).			1691 (3 ECAs)	MUY BAJA ⊕ ○ ○ ○ Debido a un riesgo serio de sesgo, seria imprecisión y otras consideraciones ^{2,4,5}	No estamos seguros de si remdesivir aumenta o disminuye las posibilidades de mejora clínica: duración de la liberación del oxígeno suplementario.
Empeoramiento clínico: nueva necesidad de ventilación mecánica en el día 28 (definida como ventilación de alto	131 POR 1000	29 menos por 1000 (68 menos a 32 más)	RR 0.78 A 1.24	6696 (3 ECAs)	MUY BAJA ⊕ ○ ○ ○ Debido a un riesgo serio, seria imprecisión y seria inconsistencia ^{1,4,6}	No estamos seguros de si el remdesivir disminuye o aumenta el riesgo de empeoramiento clínico: nueva necesidad de ventilación mecánica

flujo de oxígeno, no invasiva o mecánica invasiva)						
Empeoramiento clínico: nueva necesidad de ventilación mecánica invasiva hasta el día 28	152 POR 1000	67 menos por 1000 (90 menos a 35 menos)	RR 0.56 (0.41 A 0.77)	1159 (2 ECAs)	BAJA ⊕ ⊕ ○ ○ Debido al riesgo de sesgo serio y otras consideraciones ^{4,5}	Remdesivir puede disminuir el riesgo de empeoramiento clínico: nueva necesidad de ventilación mecánica invasiva.
Empeoramiento clínico: nueva necesidad de ventilación mecánica no invasiva o de oxígeno de alto flujo hasta el día 28	241 por 1000	72 menos por 1000 (118 menos a 5 menos)	RR 0.70 (0.51 a 0.98)	573 (1 ECA)	MUY BAJA ⊕ ○ ○ ○ Debido a riesgo de sesgo serio y muy seria imprecisión ^{3,7}	No estamos seguros de si remdesivir disminuye o aumenta el riesgo de empeoramiento clínico: nueva necesidad de ventilación mecánica no invasiva u oxígeno de alto flujo.
Empeoramiento clínico: nueva necesidad de oxígeno por mascarilla o cánula nasal hasta el día 28	444 por 1000	84 menos por 1000 (204 menos a 98 más)	RR. 0.81 (0.54 a 1.22)	138 (1 ECA)	MUY BAJA ⊕ ○ ○ ○ Debido a un riesgo serio de sesgo y muy seria imprecisión ^{3,8}	No estamos seguros de que remdesivir disminuya o aumente el riesgo de empeoramiento clínico: nueva necesidad de oxígeno por mascarilla o cánulas nasales.
Calidad de vida	NA	NA	NA	NA	NA	Ninguno de los estudios incluidos informó sobre la calidad de vida, por lo que no sabemos si remdesivir tiene algún impacto en este resultado.
Efectos adversos graves hasta el día 28	253 por 1000	63 menos por 1000 (94 menos a 25 menos)	RR 0.75 (0.63 a 0.90)	1674 (3 ECAs)	MODERADA ⊕ ⊕ ⊕ ○ Debido a serio riesgo de sesgo ³	Remdesivir probablemente disminuye el riesgo de efectos adversos graves.
Eventos adversos (cualquier grado) hasta el día 28	587 por 1000	29 más por 1000 (82 menos a 158 más)	RR 1.05 (0.86 a 1.27)	1674 (3 ECAs)	MUY BAJA ⊕ ○ ○ ○ Debido a serio riesgo sesgo, seria inconsistencia, y seria imprecisión ^{1,3,9}	No sabemos con certeza si remdesivir aumenta o disminuye los eventos adversos (de cualquier grado).

Mortalidad por todas las causas al alta hospitalaria: RR 0,98, IC del 95%: 0,84 a 1,14; 1 estudio, 5.451 participantes; I^2 no aplicable. Mortalidad por todas las causas (tiempo hasta el evento): RR 0,93, IC del 95%: 0,80 a 1,07; 2 estudios, 6513 participantes; $I^2 = 57\%$.

¹Se redujo un nivel debido a la imprecisión grave porque los intervalos de confianza de los estudios son amplios y el intervalo de confianza del 95% incluye tanto los beneficios como los daños.

²Se redujo un nivel debido a la imprecisión grave porque el intervalo de confianza del 95% incluye tanto los beneficios como los daños.

³Se rebajó un nivel debido al riesgo grave de sesgo debido al riesgo competitivo de muerte.

⁴Se rebajó un nivel debido al riesgo grave de sesgo debido al cegamiento inadecuado de los participantes, el personal y los evaluadores de resultados y a la posible desviación en el punto de medición en un estudio, así como al riesgo competitivo de muerte.

⁵Se redujo un nivel debido a otras consideraciones, ya que los estudios informaron los resultados de forma diferente debido a la falta de estándares.

⁶Se redujo un nivel debido a la inconsistencia grave debido a la heterogeneidad estadística ($I^2 = 85\%$).

⁷Se redujo dos niveles debido a la imprecisión grave debido a los pocos participantes y a los datos de un solo estudio.

⁸Se redujo dos niveles debido a la imprecisión muy grave debido a los amplios intervalos de confianza y a los datos de un solo estudio.⁹ Se redujo un nivel debido a la inconsistencia grave debido a la heterogeneidad estadística ($I^2 = 77\%$).

CONCLUSIONES

- Según la evidencia disponible, remdesivir probablemente tiene poco o ningún efecto sobre la mortalidad por todas las causas hasta los 28 días en adultos hospitalizados con infección por el SRAS-CoV-2. No existe certeza sobre los efectos del remdesivir en la mejoría y el empeoramiento clínico. Los hallazgos disponibles fueron insuficientes para examinar el efecto del remdesivir sobre la mortalidad en los subgrupos definidos por la asistencia respiratoria al inicio del estudio.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Ansems K, Grundeis F, Dahms K, Mikolajewska A, Thieme V, Piechotta V, et al. Remdesivir for the treatment of COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2021 [citado 16 de agosto de 2021];(8). Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/es/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD014962/full/es?cookiesEnabled>
2. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report. *N Engl J Med*. 5 de noviembre de 2020;383(19):1813-26.
3. Mahajan 2021 [Internet]. 2021 [citado 16 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://covid-19.cochrane.org/studies/crs-17163990>
4. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, Arribas López JR, Cattelan AM, Soriano Viladomiu A, et al. Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 15 de septiembre de 2020;324(11):1048-57.
5. 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. *The Lancet*. 16 de mayo de 2020;395(10236):1569-78.
6. Consortium WS trial, Pan H, Peto R, Karim QA, Alejandria M, Henao-Restrepo AM, et al. Repurposed antiviral drugs for COVID-19 –interim WHO SOLIDARITY trial results [Internet]. 2020 oct [citado 16 de agosto de 2021] p. 2020.10.15.20209817. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.10.15.20209817v1>

Autor

José Carlos Sánchez Ramírez¹

¹ Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP), Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud.

Repositorio general de documentos técnicos UNAGESP:

<http://www.portal.ins.gob.pe/es/cnsp/cnsp-unagesp/unagesp/documentos-tecnicos-unagesp>

NOTA: El Instituto Nacional de Salud es un Organismo Público Ejecutor del Ministerio de Salud del Perú dedicado a la investigación de los problemas prioritarios de salud y de desarrollo tecnológico. El Instituto Nacional de Salud tiene como mandato el proponer políticas y normas, promover, desarrollar y difundir la investigación científica-tecnológica y brindar servicios de salud en los campos de salud pública, control de enfermedades transmisibles y no transmisibles, alimentación y nutrición, producción de biológicos, control de calidad de alimentos, productos farmacéuticos y afines, salud ocupacional, protección del medio ambiente y salud intercultural, para contribuir a mejorar la calidad de vida de la población. A través de su Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP) participa en el proceso de elaboración de documentos técnicos, basados en la mejor evidencia disponible, que sirvan como sustento para la aplicación de intervenciones en Salud Pública, la determinación de Políticas Públicas Sanitarias y la Evaluación de Tecnologías Sanitarias.