

# EVIDENCIA DEL USO DE REMDESIVIR EN PACIENTES CON SARS-COV-2

DIVISIÓN DE FARMACIA CLÍNICA

SOCIEDAD CHILENA DE MEDICINA INTENSIVA

JULIO 2020



Colaboradores:  
Rubén Hernández y Cristian Paredes

## INTRODUCCIÓN

---

El presente documento, pretende hacer un análisis crítico de la literatura actual respecto al uso de Remdesivir (REM) en pacientes con SARS-CoV-2, con el fin de entregar mayor información a los equipos de salud para el uso racional de este medicamento.

En la tabla 1 se muestra el resumen de algunos aspectos relevantes de los estudios analizados sobre remdesivir en pacientes con Covid-19.

Tabla 1: Resumen de algunas características de los trabajos analizados sobre el uso de remdesivir en Covid-19.

<b>Tipo de Estudio:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Randomizado Controlado</li><li>• Prospectivo No Randomizado</li><li>• Retrospectivo</li></ul>	3 1
<b>Outcome Primario:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Evolución Clínica</li><li>• Evolución Ventilatoria</li></ul>	3 1
<b>Población de Estudio:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Enfermedad Moderada a Severa</li></ul>	4
<b>Número de Pacientes incluidos:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• 0-100</li><li>• 100-200</li><li>• 200-300</li><li>• 300 o mas</li></ul>	1 1 0 2
<b>Dosis de remdesivir utilizada:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• 200 mg de carga, luego 100 mg/día</li></ul>	4
<b>Efecto sobre el outcome primario:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Beneficio</li><li>• No Beneficio</li></ul>	2 2

## OPINIÓN

---

Tras realizar el análisis detallado de la literatura disponible respecto al uso de remdesivir en pacientes con Covid-19, se concluye que los estudios en su mayoría no poseen una buena metodología, ya que no comparan a remdesivir con tratamiento estándar u otros tratamientos contra el SARS-CoV-2. Además, dos estudios demostraron algún tipo de beneficio clínico, uno de los cuales tenía un tamaño muestral pequeño (53) y no tenía grupo control y el segundo solo mostró un tiempo de recuperación más rápido en aquel grupo de pacientes que requirieron oxigenoterapia (este estudio no aclara si los pacientes recibieron otros medicamentos de forma concomitante). Por otra parte, los estudios demostraron que entre un 21% hasta un 70% de los pacientes presentaron reacciones adversas (RAM) atribuibles al uso de remdesivir.

Teniendo en cuenta lo mencionado anteriormente, como División de Farmacia Clínica, y en base a la evidencia disponible hasta el momento, no existe certeza sobre el beneficio clínico, el grupo de pacientes beneficiados y la latencia de inicio de tratamiento de remdesivir en los pacientes con Covid-19.

**1- Wang Y, Zhang D, Du G, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial.**

<b>Pacientes</b>	<p>-Se incluyeron pacientes mayores de 18 años, con PCR positiva para SARS-CoV-2, imagen compatible con neumonía e inicio de síntomas menores de 12 días.</p> <p>-Se excluyeron a pacientes embarazadas, cirróticos, con daño hepático y renal (clearance de creatinina menor a 30 ml/min o en terapia de reemplazo renal).</p>
<b>Intervención</b>	Día 1: 200 mg, luego 100 mg /día para completar 10 días.
<b>Comparador</b>	Placebo.
<b>Outcomes Primarios</b>	Tiempo para mejoría clínica, dentro de los primeros 28 días desde la randomización.
<b>Outcomes Secundarios</b>	<p>-Porcentaje de pacientes con mejoría clínica a los días 7, 14 y 28.</p> <p>-Mortalidad al día 28.</p> <p>-Evolución de la carga viral de SARS-CoV-2.</p> <p>-Seguridad de remdesivir (REM).</p>
<b>Tipo de estudio</b>	Randomizado, controlado y multicéntrico.
<b>Metodología</b>	<p>- La mejoría clínica se evaluó a través de una escala donde 1 implicaba un paciente con saturación de oxígeno mayor a 94% con FiO<sub>2</sub> ambiental y 6 mortalidad.</p> <p>-Tratamiento estándar: Lopinavir-Ritonavir, Corticoides, Interferón alfa-2b, Fluidos EV, oxígeno, monitorización hemodinámica.</p>
<b>Resultados</b>	<p>-158 pacientes REM, 78 pacientes en el grupo placebo. De los cuales un 9% requirió VMNI en grupo REM (4% grupo placebo) y un 7% requirió VMI en grupo REM (13% grupo placebo).</p> <p>- Tiempo para mejoría clínica, 21 días REM y 23 días grupo placebo. HR:1,27 (0,89-1,8)</p> <p>- Mortalidad al día 28, 14% grupo REM vs 13% placebo. HR:1,1 (-8,1-10,3)</p> <p>-No hubo diferencias significativas en cuanto a la disminución de la carga viral.</p> <p>-Un 66% de los pacientes en el grupo REM presentó una RAM vs un 64% en el grupo placebo. Las RAM más frecuentes fueron constipación, hipoalbuminemia, hipokalemia, anemia y trombocitopenia.</p>
<b>Conclusión</b>	-El uso de REM en pacientes hospitalizados con COVID-19 no se asocia con beneficios clínicos.
<b>Sesgos y limitaciones</b>	<p>-Menciona que se utilizaron otros medicamentos, pero no en qué momentos fueron utilizados y si en los pacientes que fueron utilizados tenían soporte ventilatorio.</p> <p>-Los autores comentan que podría tener un beneficio el uso en fases tempranas de la enfermedad, pero no sugieren un número de días de enfermedad transcurridos para que el medicamento tenga un beneficio.</p>

**2- Gein J, Ohmagari N, Shin D, et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Sever Covid-19.**

<b>Pacientes</b>	-Se incluyeron pacientes con PCR positiva para SARS-CoV-2, con saturación de oxígeno menor o igual a 94% respirando aire ambiental o con suplemento de oxígeno, con clearance de creatinina sobre 30ml/min y valores de transaminasas hasta 5 veces el valor máximo del rango normal. Además, los pacientes debían comprometerse a no usar otro agente farmacológico en investigación contra Covid-19.
<b>Intervención</b>	Día 1: 200 mg, luego 100 mg /día para completar 10 días.
<b>Comparador</b>	Sin grupo control.
<b>Outcomes Primarios</b>	Evolución con respecto al soporte ventilatorio.
<b>Outcomes Secundarios</b>	-Mortalidad. -Mejoría clínica. -Tiempo de hospitalización. -Seguridad de remdesivir (REM).
<b>Tipo de estudio</b>	Prospectivo y multicéntrico.
<b>Metodología</b>	-Se realizó un seguimiento hasta el día 28 a los pacientes que recibieron REM. -La mejoría clínica se evaluó utilizando la escala Blueprint de la OMS, la cual consta con 6 valores, siendo 1 alta hospitalaria y 6 muerte. Se definió mejoría como disminución en 2 puntos de esta escala.
<b>Resultados</b>	-Se incluyeron un total de 53 pacientes. -Un número de 36 (68%) pacientes disminuyó el soporte ventilatorio, 25 (47%) pacientes fueron dados de alta y 7 (13%) fallecieron. - Mortalidad del 18% (6 de 34) en los pacientes con ventilación mecánica y del 5% (1 de 19) entre los que no requirieron ventilación invasiva. -32 pacientes (60%) presentaron RAM, siendo las más frecuentes el aumento de transaminasas y diarrea.
<b>Conclusión</b>	-El uso compasivo de REM, se asocia con mejoría en la parte ventilatoria en un 68% de los pacientes.
<b>Sesgos y limitaciones</b>	-Estudio en un N pequeño. -No se describe el resto del manejo farmacoterapéutico utilizado, por lo que no se analizan los posibles confundentes dentro del estudio (corticoides, anticoagulación, etc.), como tampoco se describe el tipo de ventilador mecánico utilizado ni la experticia de los operadores de los dispositivos, haciéndose este alcance al final de la discusión. -Se describen una serie de reacciones adversas, las cuales ocurrieron en 2 o más pacientes, traduciéndose en que el perfil de seguridad del fármaco y el riesgo/beneficio no está establecido. -Finalmente, no existe una comparación de datos con un grupo control, lo que dificulta la capacidad de conclusión de que REM sería o no un aporte a las medidas ya tomadas.

### 3- Goldman J, Lye D, Hui D, et al. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19.

<b>Pacientes</b>	<p>-Se incluyeron pacientes mayores de 12 años con PCR positiva para SARS-CoV-2 dentro de 4 días antes de la randomización. Además, los pacientes debían tener radiografía compatible con neumonía y con saturación de oxígeno menor a 94% con FiO<sub>2</sub> ambiental o apoyo de oxígeno.</p> <p>-Se excluyeron pacientes en VMI, en membrana de oxigenación extracorpórea, con falla multiorganica, transaminasas con 5 veces el valor normal, con clearance de creatinina menor a 50 ml/min y aquellos que recibieron otra terapia contra el Covid-19.</p>
<b>Intervención</b>	Día 1: 200 mg, luego 100 mg /día para completar 5 días.
<b>Comparador</b>	Día 1: 200 mg, luego 100 mg /día para completar 10 días.
<b>Outcomes Primarios</b>	Estado Clínico en el día 14.
<b>Outcomes Secundarios</b>	Proporción de pacientes que presentaron reacciones adversas.
<b>Tipo de estudio</b>	Prospectivo, randomizado y multicéntrico.
<b>Metodología</b>	<p>-El manejo clínico se realizó a discreción de cada médico tratante.</p> <p>-La mejoría clínica se evaluó utilizando una escala, la cual consta con 7 valores siendo 1 muerte y 7 no hospitalización.</p> <p>-Las RAM se evaluaron desde la primera dosis de REM hasta 30 días post suspensión del fármaco.</p>
<b>Resultados</b>	<p>-Se incluyeron un total de 397 pacientes. 200 en la rama de 5 días y 197 en rama 10 días.</p> <p>-Un 56% en la rama 5 días y un 54% en la rama 10 días recibieron oxígeno suplementario. Un 24% en la rama 5 días y un 30% en la rama 10 días necesitaron ventilación mecánica no invasiva.</p> <p>-No hubo diferencias en el estado clínico en el día 1; un 64% presentó mejoría clínica en el grupo de 5 días y un 54% en el grupo de 10 días.</p> <p>-Un 70% de los pacientes presentó RAM en el grupo rama de 5 días y un 74% en pacientes con 10 días de terapia. Las náuseas fue la RAM mas frecuente en ambos grupos.</p>
<b>Conclusión</b>	-En pacientes sin requerimiento de ventilación mecánica, no hubo diferencias en la mejoría clínica en los pacientes que utilizaron 5 o 10 días de REM.
<b>Sesgos y limitaciones</b>	<p>-No hay claridad sobre el manejo clínico de los pacientes en los diferentes centros.</p> <p>-No hay un análisis estratificado según la gravedad de los pacientes.</p>

#### 4- Beigel J, Tomashek K, Dodd L, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Preliminary Report

<b>Pacientes</b>	<p>-Se incluyeron pacientes mayores de 18 años de edad, hospitalizados con síntomas sugestivos de Covid-19, los que debían cumplir con los siguientes criterios: radiografía compatible con neumonía, saturación menor a 94%, con oxigenoterapia, ventilación mecánica o ECMO. La PCR para SARS-Cov-2 debía resultar positiva a lo más 72 horas antes de la randomización.</p> <p>- Se excluyeron pacientes con transaminasas con 5 veces el valor normal, con clearance de creatinina menor a 50 ml/min y/o necesidad de hemodialisis, embarazadas.</p>
<b>Intervención</b>	Día 1: 200 mg, luego 100 mg /día para completar 10 días.
<b>Comparador</b>	Placebo.
<b>Outcomes Primarios</b>	-Tiempo para recuperación, durante 28 días tras el enrolamiento.
<b>Outcomes Secundarios</b>	-Mortalidad 14-28 días. -Reacciones adversas asociadas a REM.
<b>Tipo de estudio</b>	Prospectivo, randomizado, doble ciego y multicéntrico.
<b>Metodología</b>	<p>-Se utilizó una escala de categorías, donde 1) paciente no hospitalizado y sin limitación de actividades; 2) no hospitalizado, pero con oxígeno domiciliario; 3) hospitalizado, sin requerimiento de oxígeno; 4) hospitalizado, sin requerimiento de oxígeno pero con cuidados médicos; 5) hospitalizado, con requerimiento de oxígeno; 6) hospitalizado con NAF; y 7) hospitalizado en VMI o ECMO.</p> <p>-Se definió mejoría clínica a aquella situación en la cual un paciente que estaba en la escala del 4-7, pasaba a una clasificación entre 1-3.</p>
<b>Resultados</b>	<p>- 1059 pacientes incluidos, 538 grupo REM y 521 en placebo. El tiempo de mejoría fue de 11 días en el grupo REM y 15 en el grupo placebo (<math>p &lt; 0,001</math>).</p> <p>-En el análisis de la curva Kaplan Meier la mortalidad al día 14 fue de 7,1% en el grupo REM y 11,9% en el grupo placebo (HR 0,7 IC:0,47-1,04).</p> <p>-Un 21% en el grupo REM presentó RAM versus un 27% en el grupo placebo. Entre las RAMs mas frecuentes destaca la anemia y la disminución de la velocidad de filtración glomerular.</p>
<b>Conclusión</b>	-Remdesivir se asocia con un tiempo mas rápido de recuperación comparado con placebo en pacientes adultos con neumonía por SARS-CoV-2.
<b>Sesgos y limitaciones</b>	<p>-Resultados preliminares.</p> <p>-El efecto sobre el tiempo de recuperación solo se observa en el grupo de pacientes hospitalizados que requirieron oxígeno.</p> <p>-No se menciona cual fue el manejo farmacológico de los pacientes. Ej: si recibieron corticoides u otras drogas que pudieron alterar la interpretación de los resultados.</p>