

Lima, junio de 2020

SERIE REVISIONES RÁPIDAS N° 14-2020

**Efectividad y seguridad de
Remdesivir en el tratamiento de
COVID-19**
Actualización al 03 de junio de 2020



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA



PERÚ

Ministerio
de Salud

Instituto Nacional
de Salud



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

REVISIÓN RÁPIDA

Efectividad y seguridad de Remdesivir en el tratamiento de COVID-19 *Actualización al 03 de junio de 2020*

Ciudad de Lima / Perú / Junio 2020

Dr. César Cabezas Sánchez
Jefe
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

Dra. Lely Solari Zerpa
Directora General
CENTRO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA

Dra. Patricia Caballero Ñopo
Responsable
UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA

Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública
Centro Nacional de Salud Pública
Instituto Nacional de Salud
Cápac Yupanqui 1400 Jesús María
Lima 11, Perú
Telf. (511) 7481111 Anexo 2207

Este informe de revisión rápida fue generado en respuesta a un requerimiento de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública del Ministerio de Salud.

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.

Autores

Fabiola Huaroto¹

Revisores

Nora Reyes¹

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:

<https://web.ins.gob.pe/salud-publica/publicaciones-unagesp/noticias-tecnicas>



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International. Esta licencia permite que la obra pueda ser libremente utilizada solo para fines académicos y citando la fuente de procedencia. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse y con autorización escrita del Instituto Nacional de Salud, Perú

Cita recomendada:

Instituto Nacional de Salud (Perú). Efectividad y seguridad de Remdesivir en el tratamiento de COVID-19. *Actualización al 03 de junio de 2020*. Elaborado por Fabiola Huaroto. Lima: Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública. Centro Nacional de Salud Pública. Instituto Nacional de Salud, junio de 2020. Serie Revisiones Rápidas N° 14-2020.

TABLA DE CONTENIDOS

MENSAJES CLAVES	7
RESUMEN EJECUTIVO	9
I. INTRODUCCIÓN.....	11
II. OBJETIVO	11
III. METODOLOGÍA.....	12
IV. RESULTADOS	14
V. CONCLUSIONES.....	26
VI. CONTRIBUCIÓN DE AUTORES	27
VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS.....	27
VIII. FINANCIAMIENTO	27
IX. REFERENCIAS	27
X. ANEXOS	30
Anexo 01. Estrategias de búsqueda.....	30
Anexo 02. Flujograma de selección de estudios	33
Anexo 03. Motivo de exclusión de artículos durante la fase de lectura a texto completo.....	34
Anexo 04. Evaluación de la calidad metodológica de las Revisiones Sistemáticas según AMSTAR 2....	36
Anexo 05. Evaluación del riesgo de sesgo	38
Anexo 06. Tabla de Resumen de Hallazgos según la metodología GRADE	41

MENSAJES CLAVES

- Se ha estimado que alrededor de un 15% de los infectados por SARS-CoV-2 desarrollará neumonía severa requiriendo soporte de oxígeno y un 5% adicional progresará a un estado crítico con insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica, síndrome de distrés respiratorio agudo y falla multiorgánica que requerirá soporte ventilatorio.
- El objetivo de la revisión fue actualizar las evidencias científicas sobre la efectividad y seguridad de Remdesivir en el tratamiento de COVID-19.
- Se identificaron 4 estudios, dos ensayos clínicos aleatorizados compararon el uso de Remdesivir versus placebo, un ensayo clínico aleatorizado evaluó la administración de Remdesivir por 5 días frente a 10 días de tratamiento y una revisión sistemática que incluyó a estos 3 estudios.
- La población incluida correspondió a pacientes hospitalizados con COVID-19 severo. La mediana del tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas hasta el inicio del tratamiento o la randomización fue reportado en los tres estudios y osciló entre 8 a 11 días.
- Remdesivir no disminuyó la mortalidad en los pacientes con COVID-19 severo cuando se evaluó a los 14 y 28 días (Certeza de la evidencia Baja a Moderada).
- Dos ensayos clínicos mostraron resultados divergentes para el desenlace mejoría/recuperación clínica. La evidencia es limitada para valorar el efecto de Remdesivir respecto a este desenlace.
- No se observó un efecto benéfico de Remdesivir en la reducción de la ventilación mecánica invasiva, duración del soporte de oxígeno ni duración de la hospitalización (Certeza de la evidencia Baja).
- Remdesivir no se asoció a un incremento de eventos adversos ni eventos adversos de grado 3 o 4 (Certeza de la evidencia Baja a Moderada). En tanto que se observó una menor frecuencia

de eventos adversos serios con Remdesivir en comparación al placebo (Certeza de la evidencia Moderada)

- Los resultados preliminares de un ensayo clínico con alto riesgo de sesgo, no mostró diferencias entre administrar Remdesivir por 5 días versus 10 días, en los desenlaces de eficacia evaluados.

RESUMEN EJECUTIVO

ANTECEDENTES

La enfermedad por el coronavirus 2019 (COVID-19), causada por el coronavirus 2 del Síndrome respiratorio agudo grave ó SARS-CoV-2 fue inicialmente reportada en Wuhan, China en diciembre de 2019. Alrededor de un 15% de los infectados desarrollará neumonía severa requiriendo soporte de oxígeno y un 5% adicional progresará a un estado crítico con insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica, síndrome de distrés respiratorio agudo y falla multiorgánica que requerirá soporte ventilatorio. Remdesivir es un fármaco con actividad antiviral in vitro e in vivo para virus ARN, entre ellos SARS-CoV-2. En base a los resultados preclínicos, se iniciaron varios ensayos clínicos y algunos resultados iniciales han sido reportados. A la fecha, ha recibido la autorización para uso de Emergencia en COVID-19 severo en países como Estados Unidos, Japón y Corea del Sur. El presente documento representa la actualización de una revisión previa, para identificar nueva evidencia disponible sobre la efectividad y seguridad de Remdesivir.

OBJETIVO

El objetivo de la revisión es identificar la evidencia disponible sobre la efectividad y seguridad de Remdesivir en el tratamiento de COVID-19.

METODOLOGÍA

La pregunta abordada en la revisión fue: *En pacientes con infección confirmada por SARS-CoV-2, ¿el uso de Remdesivir es efectivo y seguro?*. Se consideró incluir estudios controlados y revisiones sistemáticas de este tipo de estudios. Para ello, se actualizó la búsqueda sistemática en las bases de datos MEDLINE (vía PubMed), Biblioteca Cochrane, Registro de estudios COVID-19 de Cochrane, Google Scholar, OMS y OPS y medRxiv, desde el 23 de abril de 2020 (última fecha de búsqueda de la Revisión Rápida N°07-2020) hasta el 03 de junio de 2020. Según fuera aplicable, se evaluó el riesgo de sesgo y la calidad de la evidencia identificada.

RESULTADOS

Se identificaron 4 estudios, dos ensayos clínicos aleatorios compararon el uso de Remdesivir versus placebo, un ensayo clínico evaluó la administración de Remdesivir por 5 días frente a 10 días de tratamiento y una revisión sistemática que incluyó a estos 3 estudios. La población incluida correspondió a pacientes con COVID-19 severo. La mediana del tiempo transcurrido entre el inicio

de los síntomas hasta el inicio del tratamiento o la randomización osciló entre 8 a 11 días. Los ensayos clínicos tuvieron riesgo de sesgo bajo a alto. La revisión sistemática fue calificada con certeza general Baja. No se observó un efecto benéfico de Remdesivir respecto a desenlaces de eficacia como mortalidad, duración de ventilación mecánica invasiva, duración del soporte de oxígeno ni duración de la hospitalización. Los resultados de dos estudios fueron divergentes respecto a la mejoría /recuperación clínica. Remdesivir no se asoció a un incremento de eventos adversos, eventos adversos grado 3 o 4. La frecuencia de eventos adversos serios fue menor el grupo que recibió Remdesivir. Un ensayo clínico no mostró diferencias entre administrar Remdesivir por 5 días versus 10 días, en los desenlaces de eficacia evaluados.

CONCLUSIONES

No se evidenció un beneficio con el uso de Remdesivir en los desenlaces de mortalidad, duración de ventilación mecánica invasiva, duración del soporte de oxígeno ni duración de la hospitalización. Los resultados de dos estudios fueron divergentes respecto a la mejoría /recuperación clínica. Remdesivir no se asoció a un incremento de eventos adversos, eventos adversos grado 3 o 4. La frecuencia de eventos adversos serios fue menor el grupo que recibió Remdesivir. La certeza de la evidencia fue Baja a Moderada.

Un ensayo clínico no mostró diferencias entre administrar Remdesivir por 5 días versus 10 días, en los desenlaces de eficacia evaluados.

PALABRAS CLAVES: COVID-19, SARS-CoV-2, Remdesivir, tratamiento.

I. INTRODUCCIÓN

La enfermedad por el coronavirus 2019 (COVID-19), causada por el coronavirus 2 del Síndrome respiratorio agudo grave ó SARS-CoV-2 fue inicialmente reportada en Wuhan, China en diciembre de 2019(Huang et al., 2020). El 11 de marzo de 2020 fue caracterizada como pandemia por la Organización Mundial de la Salud (OMS) extendiéndose a la fecha a nivel mundial. El espectro de la enfermedad es amplio e incluye desde cuadros leves y autolimitados hasta neumonía atípica severa y progresiva, falla multiorgánica y muerte (Rodríguez-Morales et al., 2020; Sun et al., 2020). Alrededor de un 15% de los infectados desarrollará neumonía severa requiriendo soporte de oxígeno y un 5% adicional progresará a un estado crítico con insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica, síndrome de distrés respiratorio agudo y falla multiorgánica que requerirá soporte ventilatorio(Wu & McGoogan, 2020).

Remdesivir es un fármaco desarrollado en el 2017 frente al Ébola y evaluado posteriormente para el Síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS)(Sanders et al., 2020). Se ha descrito su actividad antiviral in vitro e in vivo para virus ARN, entre ellos SARS-CoV-2. Su mecanismo de acción parece interferir con la síntesis de la ARN polimerasa viral, originando un retraso en la terminación de la cadena y una disminución de la producción de ARN viral (Sheahan et al., 2017; M. Wang et al., 2020; Warren et al., 2016; Williamson et al., 2020). En base a los resultados preclínicos, se iniciaron varios ensayos clínicos y algunos resultados iniciales han sido reportados. Asimismo, Remdesivir ha recibido la autorización para uso de Emergencia en COVID-19 severo en países como Estados Unidos, Japón y Corea del Sur. En vista de ello, y atendiendo a lo solicitado por el Ministerio de Salud, se elaboró la Revisión Rápida N° 07-2020: “*Intervenciones farmacológicas para el tratamiento de la enfermedad por el coronavirus 2019 (COVID-19). Actualización al 22 de abril de 2020*”, con el fin revisar la evidencia disponible sobre la efectividad y seguridad de varias alternativas terapéuticas, entre ellas Remdesivir. El presente documento corresponde a una actualización de la revisión previa respecto a Remdesivir.

II. OBJETIVO

El objetivo de la revisión es identificar la evidencia disponible sobre la efectividad y seguridad de Remdesivir en el tratamiento de la infección asintomática y casos leves de COVID-19.

III. METODOLOGÍA

1. Formulación de pregunta PICO

En pacientes hospitalizados con sospecha o diagnóstico confirmado de COVID-19 ¿el uso Remdesivir es efectivo y seguro?

P	Pacientes hospitalizados con sospecha o diagnóstico confirmado de COVID-19 Subgrupos de interés: severidad (casos moderados y severos) y tiempo de enfermedad.
I	Remdesivir, cualquier dosis o duración de tratamiento.
C	Placebo o tratamiento estándar
O	Efectividad: Mortalidad, mejoría clínica, duración de ventilación mecánica, duración de estancia en UCI, duración de hospitalización. Seguridad: eventos adversos, eventos adversos serios, discontinuación del tratamiento por eventos adversos.

2. Criterios de elegibilidad

Criterios de inclusión

- El estudio incluye la población, intervención, comparador y por lo menos uno de los desenlaces de la pregunta PICO.
- Tipo de estudio:
 - o Estudios primarios: serán incluidos siguiendo la jerarquía de evidencia: ensayos clínicos aleatorizados, ensayos clínicos no aleatorizados, estudios de cohorte, estudios caso-control.
 - o Estudios secundarios: Revisiones sistemáticas que incluyan estudios primarios con los diseños especificados. De identificarse más de una revisión sistemática, se seleccionará aquella con mejor calidad metodológica.
- Idioma: inglés, español y portugués.

Criterios de exclusión

- Estudios en población con Síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS, causado por MERS-CoV), Síndrome respiratorio agudo severo (SARS, causado por SRAS-CoV) o infección por cualquier otro coronavirus distinto al SARS-CoV- 2.
- Serie de casos, cartas al editor, revisiones narrativas, estudios preclínicos (estudios in vitro o en modelos animales) y artículos de opinión.
- Estudios diseñados para evaluar Remdesivir en combinación a otra intervención para tratamiento de COVID-19.

3. Estrategia de búsqueda

Se realizó la actualización de la estrategia de búsqueda en las bases de datos MEDLINE (a través de PubMed), Cochrane Library, , Registro de estudios COVID-19 de Cochrane, medRxiv (un servidor de distribución de manuscritos aún no publicados, sin certificación de revisión por pares), y Google Scholar, incluyendo términos en lenguaje natural y lenguaje estructurado (Tesauros: MeSH) para COVID-19 y Remdesivir. La búsqueda sistemática se efectuó a partir de la fecha límite de la Revisión Rápida N°07-2020, desde el 23 de abril de 2020 hasta el 03 de junio de 2020, para identificar nuevos estudios publicados. Las estrategias de búsqueda para cada base se muestran en el **Anexo 01**. Se efectuó una búsqueda manual en la web de Oxford Brazil EBM Alliance, con fecha 12 de junio de 2020 a fin de identificar revisiones sistemáticas. Adicionalmente, se verificó si existían nuevas versiones de artículos publicados o en pre-impresión, fe de erratas o retiros de publicación, para los estudios identificados en la revisión previa y que cumplieran con los criterios de elegibilidad de esta actualización.

4. Selección de evidencia y extracción de datos

La selección de estudios en las diferentes fuentes de información fue desarrollada por un solo revisor y consideró una fase inicial de lectura de títulos y resúmenes, seguida de una fase de lectura a texto completo de las referencias potencialmente relevantes. La extracción de los datos fue efectuada por un solo revisor.

5. Evaluación de calidad de la evidencia

En un primer paso, se realizó la evaluación de riesgo de sesgo de los estudios que fueran incluidos, utilizando herramientas de acuerdo al diseño de investigación como AMSTAR 2 para revisiones sistemáticas, Riesgo de Sesgo (RoB) de la Colaboración Cochrane para ensayos clínicos y ROBINS-I para estudios no randomizados (Shea et al., 2017; Higgins et al., 2011a; Sterne et al., 2016). En una segunda etapa, los estudios publicados o certificados por revisión por pares, con mejor calidad metodológica y menor riesgo de sesgo, fueron considerados para la evaluación de la calidad de la evidencia según la metodología GRADE, que toma en cuenta los siguientes criterios: diseño del estudio, riesgo de sesgo, inconsistencia en los resultados, ausencia de evidencia directa, imprecisión, sesgo de publicación, tamaño de efecto, gradiente dosis-respuesta, y efecto de los potenciales factores de confusión residual (los tres últimos aplicables en estudios observacionales)(Balshem et al., 2011; Guyatt et al., 2011).

De acuerdo al sistema GRADE, existen 04 niveles para calificar la calidad de la evidencia:

Niveles de evidencia:

Calidad o certeza de la evidencia	Características
Alta ⊕ ⊕ ⊕ ⊕	Es muy poco probable que nuevos estudios cambien la confianza/certeza que se tiene en el resultado estimado.
Moderada ⊕ ⊕ ⊕ ○	Es probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza que se tiene en el resultado estimado y que estos puedan modificar este resultado.
Baja ⊕ ⊕ ○ ○	Es muy probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza que se tiene en el resultado estimado y es probable que puedan modificar el resultado.
Muy baja ⊕ ○ ○ ○	Cualquier resultado estimado es muy incierto.

La elaboración de los Perfiles de evidencia o Tablas de Resumen de Hallazgos fue realizada con el software GRADEpro.

Los estudios disponibles como manuscritos no publicados ni certificados por una revisión por pares, aunque descritos en la presente revisión, no fueron considerados como evidencia para la evaluación de la calidad debido a que sus resultados y/o conclusiones pueden ser modificados en sucesivas versiones hasta su publicación y asimismo, no es posible garantizar que el estudio responda satisfactoriamente la revisión por pares y sea publicado.

IV. RESULTADOS

Se identificaron 381 citas. Luego de la eliminación de duplicados, tamizaje de títulos y resúmenes y lectura de textos completos (**Ver Anexo 02 y Anexo 03**) se seleccionaron 04 artículos: una revisión sistemática (Riera et al., 2020) publicada en la web institucional de Oxford Brazil EBM Alliance y tres ensayos clínicos publicados (Y. Wang et al., 2020; Beigel et al., 2020; Goldman et al., 2020). Uno de éstos últimos (Y. Wang et al., 2020), fue incluido en la revisión rápida N° 07-2020: *“Intervenciones farmacológicas para el tratamiento de la enfermedad por el coronavirus 2019 (COVID-19). Actualización al 22 de abril de 2020”*. Dos de los ensayos clínicos compararon Remdesivir versus placebo (Y. Wang et al., 2020; Beigel et al., 2020) y el tercer estudio comparó 5 días de tratamiento con Remdesivir versus 10 días (Goldman et al., 2020).

La revisión sistemática (Riera et al., 2020) fue seleccionada entre otras 03, dado que alcanzó la mejor calificación en la evaluación con AMSTAR 2 (una debilidad crítica, confianza general baja. Ver **Anexo 04**). Su objetivo fue identificar, evaluar y resumir la evidencia disponible sobre los efectos de Remdesivir para pacientes con infección por SARS-CoV-2 (COVID-19). La búsqueda sistemática fue realizada el 27 de mayo de 2020 en las bases de datos MEDLINE via PubMed, EMBASE, Cochrane library, Opengrey, ClinicalTrials.gov, ICTRP, MedRxiv. Se incluyeron 03 ensayos clínicos (los mismos que también se identificaron en la presente revisión rápida) y se realizó un metanálisis utilizando un modelo de efectos aleatorios para los desenlaces: mortalidad a los 14 días, eventos adversos serios, eventos adversos grado 3 o 4. Los estudios fueron evaluados con la herramienta Riesgo de Sesgo 2.0 de la Colaboración Cochrane y la certeza de la evidencia fue determinada según la metodología GRADE.

Wang et al., realizaron un ensayo clínico randomizado, doble ciego controlado con placebo en 10 hospitales de China. El estudio no logró completar el número de pacientes previstos (no tuvieron más pacientes que cumplieran los criterios de elegibilidad, dada la disminución de casos en China) y fue interrumpido anticipadamente. Los criterios de inclusión fueron adultos con diagnóstico confirmado de COVID-19 mediante RT-PCR positivo para SARS-CoV-2 y enfermedad severa (presencia de neumonía, saturación de oxígeno capilar periférica (SpO_2) $\leq 94\%$ respirando aire ambiental ó cociente presión parcial de oxígeno en sangre arterial/fracción inspiratoria de oxígeno (PaO_2/FiO_2) ≤ 300 mmHg) y tiempo de enfermedad ≤ 12 días. Se incluyeron a 237 pacientes (158 asignados a Remdesivir y 79 asignados a placebo). El 82% de los enrolados requería soporte de oxígeno al ingreso (puntaje 3 en la escala National Early Warning Score 2 o NEWS2) y el 16% requería oxígeno por cánula nasal de alto flujo o ventilación mecánica no invasiva (puntaje de 4 en la escala NEWS2). El desenlace principal fue el tiempo hasta la mejoría clínica definido como la reducción de dos puntos en una escala ordinal de seis puntos, o el alta hospitalaria, lo que ocurriera primero, comparado al puntaje inicial. El instrumento utilizado es una adaptación de una escala propuesta por la OMS y se describe en la Tabla 01. El seguimiento fue de 28 días (Y. Wang et al., 2020). Las limitaciones del estudio incluyen: la imprecisión en sus resultados, dado que no alcanzó el tamaño muestral previsto y el poder estadístico del estudio se redujo de un 80% a un 58%. Asimismo, a pesar de la aleatorización se observó una heterogeneidad entre los grupos de estudio respecto a: tiempo entre el inicio de síntomas y el tratamiento, puntaje de 4 en la escala NEWS2, frecuencia respiratoria > 24 respiraciones/minuto y comorbilidades.

Tabla 01. Escala ordinal utilizada en el estudio de Wang et al.

Puntaje	Valoración
6	Muerte
5	hospitalización para oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO, por sus sigas en inglés) o ventilación mecánica
4	hospitalización para ventilación mecánica no invasiva u oxigenoterapia de alto flujo;
3	hospitalización para oxigenoterapia (pero que no requiere ventilación de alto flujo o no invasiva);
2	hospitalización pero que no requiere oxigenoterapia
1	Dado de alta o haber alcanzado los criterios de alta (recuperación clínica vista con la normalización de la temperatura, frecuencia respiratoria <24 respiraciones por minuto, saturación de oxígeno periférico > 94% con aire ambiental y alivio de la tos, todo mantenido durante al menos 72 horas).

Beigel et al. Reportan los resultados preliminares de un ensayo clínico randomizado, doble ciego controlado con placebo, en 60 centros de investigación distribuidos entre Estados Unidos, Dinamarca, Reino Unido, Grecia, Alemania, República de Corea, México, España, Japón y Singapur. La población incluyó a 1603 pacientes con COVID-10 (541 asignados a Remdesivir y 522 asignados a placebo). El 88.7% eran casos severos (uno o más de los siguientes criterios: requiere VM invasiva o no invasiva, requiere oxígeno suplementario, $SpO_2 \leq 94\%$ o frecuencia respiratoria ≥ 24 respiraciones/minuto y el 11.3% fueron casos leves/moderados. El desenlace principal fue el tiempo hasta la recuperación definido como el primer día en alcanzar las categorías 1, 2 o 3 de una escala ordinal de ocho categorías (Ver Tabla 02). El desenlace primario inicialmente considerado fue mejoría clínica, según lo definido por una escala ordinal de 7 categorías, medido al día 15. La enmienda se efectuó durante la conducción del estudio, cuando 72 pacientes ya habían sido enrolados. Varios desenlaces no han sido reportados, según lo establecido en el protocolo del estudio y el registro en ClinicalTrials.gov (NCT04280705).

Tabla 02. Escala ordinal utilizada en el estudio de Beigel et al.

Puntaje	Valoración
8	Muerte
7	Hospitalizado, recibiendo ventilación mecánica invasiva u oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO);
6	Hospitalizado, recibiendo ventilación no invasiva o uso de dispositivos de oxígeno de alto flujo;
5	Hospitalizado, que requiere oxígeno suplementario de bajo flujo
4	Hospitalizado, que no requiere oxígeno suplementario pero requiere atención médica continua (COVID-19 u otras afecciones médicas)
3	Hospitalizado, que no requiere oxígeno suplementario y ya no requiere atención médica continua (se usa si la hospitalización se extendió por razones de control de infecciones)
2	No hospitalizado, limitación de actividades, requerimiento de oxígeno en el hogar, o ambos
1	No hospitalizado, sin limitaciones de actividades

Goldman et al., reportan los resultados preliminares de un ensayo clínico randomizado, doble ciego donde se comparó 5 días de tratamiento con Remdesivir versus 10 días, en 55 centros de investigación distribuidos entre Estados Unidos, Italia, España, Alemania, Honk Kong, Singapur, República de Corea y Taiwan. La población incluyó a 402 pacientes con COVID-10 severo (202 asignados a Remdesivir por 5 días y 200 asignados a Remdesivir por 10 días). El desenlace principal fue el tiempo hasta la mejoría clínica definido como la reducción de dos puntos en una escala ordinal de siete puntos, comparado al puntaje inicial se describe en la Tabla 03. El desenlace primario inicialmente considerado era la proporción de pacientes con normalización de la temperatura en el día 14. El estudio incluye una fase de extensión, que busca enrolar 5600 pacientes adicionales. El artículo identificado es un reporte preliminar del estudio y no incluye los resultados de la fase de extensión. La Tabla 04 muestra las características y resultados de los ensayos clínicos identificados.

Tabla 03. Escala ordinal utilizada en el estudio de Goldman et al.

Puntaje	Valoración
1	Muerte
2	Hospitalizado, recibiendo ventilación mecánica invasiva u oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO);
3	Hospitalizado, recibiendo ventilación no invasiva o uso de dispositivos de oxígeno de alto flujo;
4	Hospitalizado, que requiere oxígeno suplementario de bajo flujo
5	Hospitalizado, no requiere oxígeno suplementario pero requiere atención médica continua (relacionada o no a COVID-19)
6	Hospitalizado, no requiere oxígeno suplementario ni atención médica continua (que no sea la especificada en el protocolo para la administración de remdesivir)
7	No hospitalizado

Tabla 04. Características y resultados de los estudios incluidos (Adaptado de Riera et al., 2020)

Datos del estudio	Wang et al.	Beigel et al.	Goldman et al.
Diseño / Registro	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (NCT04257656)	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (NCT04280705)	Ensayo clínico aleatorizado, de etiqueta abierta (NCT04292899)
Lugar y entorno	China Hospitalización	El 79.8% de los enrolados era de EEUU, 15.3% de Europa, and 4.9% de Asia Hospitalización	Estados Unidos, Europa y Asia Hospitalización
Tamaño muestral Asignados	N=237 (planificados 453) Remdesivir:158, Placebo :79 Incluidos en el análisis: 236 (158/78)	N=1063 Remdesivir=541, Placebo=522 Incluidos en el análisis: 1059 (538/521)	N=402 (400, una fase de extensión incluirá 5600 pacientes adicionales) Remdesivir 5 días: 202 Remdesivir 10 días: 200 Incluidos en el análisis: 397 (200/197)
Población	Edad (mediana y RIC): 65 años (56-71) Sexo masculino: 56% vs 65% HTA: 46% vs 38% Diabetes: 25% vs 21% Enfermedad coronaria: 9% vs 3%	Edad(años, promedio y DE): 58.9 ±15.0 Sexo masculino: 64.3% HTA: 49.6% Diabetes: 29.7% Obesidad: 37.0% Enfermedad arterial coronaria: 11.6% Asma: 11.4% No hay desbalance entre los brazos	Edad (mediana y RIC): 61 (50–69) vs 62 (50–71) Sexo masculino: 60% vs 68% IMC (mediana y RIC): 29 (25–34) vs 29 (25–33) Diabetes: 24% vs 22% Hiperlipidemia: 50% vs 50% HTA: 46% vs 38% Asma: 14% vs 11%
Severidad al ingreso del estudio	COVID-19 severo Según escala ordinal de 6 puntos: (3) Requiere oxígeno suplementario de bajo flujo: 82% vs 83% (4) Requiere O ₂ de alto flujo o VMNI: 18% vs 12%	88.7 % eran casos severos 11.3% eran casos leves/moderados Según escala ordinal de 8 puntos: Requiere oxígeno suplementario de bajo flujo (5): 39.6% Recibe VMI o ECMO (7): 25.6% Recibe O ₂ de alto flujo o VMNI (6): 18.5% No requiere oxígeno suplementario, pero requiere atención médica continua (4): 11.9%	COVID-19 severo Según escala ordinal de 7 puntos: Requiere oxígeno suplementario de bajo flujo (4): 56% vs 54% Requiere O ₂ alto flujo o VMNI(3): 24% vs 30% No requiere oxígeno suplementario, pero requiere atención médica continua (5): 17% vs 11% Recibe VMI o ECMO (2): 2% vs 5%
Tiempo de enfermedad: desde inicio de síntomas hasta randomización o tratamiento	Remdesivir vs Placebo TE (días) (mediana, RIC): 11 (9–12) vs 10 (9–12) <= 10 días: 46% vs 60% >10 días: 54% vs 40%	TE (días) (mediana, RIC): 9 (6 a 12)	TE (días) (mediana, RIC): 8 (5–11) vs 9 (6–12)
Intervención	Remdesivir EV 200 mg en el día 1 seguido de 100 mg en los días 2–10 en infusiones diarias únicas	Remdesivir EV 200 mg en el día 1 seguido de 100 mg en los días 2–10 en infusiones diarias únicas	Remdesivir EV 200 mg en el día 1 seguido de 100 mg en los días 2–5 en infusiones diarias únicas
Comparador	Placebo	Placebo	Remdesivir EV 200 mg en el día 1 seguido de 100 mg en los días 2–10 en infusiones diarias únicas

Co-intervenciones	<p>Interferon alfa-2b: 29% vs 38%</p> <p>LPV/r : 28% vs 29%</p> <p>Vasopresores: 16% vs 17%</p> <p>ATB: 90% vs 94%</p> <p>Corticoides: 65% vs 68%</p> <p>Duración de tratamiento con corticoides: 9 vs 10 días</p> <p>Tiempo desde inicio de síntomas hasta su uso: 9 vs 8 días</p>	No hay información. Es probable que otros fármacos contra COVID-19 hayan sido utilizados ya que estuvo permitido en tanto formaran parte del estándar de atención.	Se excluyeron a pacientes que estuvieran recibiendo otras terapias con potencial acción sobre SARS-CoV-2
Desenlace Mortalidad	<p>A los 28 días:</p> <p>Remdesivir: 14% (22/158)</p> <p>Placebo: 13% (10/78)</p> <p>(Diferencia: 1,1%, IC 95%: -8,1 - 10,3)</p> <p>Tiempo hasta la muerte:</p> <p>Remdesivir: 9.5 días (6 a 18.5)</p> <p>Placebo: 11 días (7 a 18)</p> <p>Diferencia: -1 día (-7 a 5)</p> <p>A los 14 días:</p> <p>Remdesivir: 9.4% (15/158)</p> <p>Placebo: 9% (7/78)</p> <p>(Diferencia: 5,2%, IC 95%: -7,3 a 8,3)</p>	<p>A los 14 días:</p> <p>Remdesivir: 5,9% (32/538)</p> <p>Placebo: 10,3% (54/521)</p> <p>(Diferencia calculada: -4,4%, IC 95%: -7,7 a -1,1)</p> <p>Tiempo hasta la muerte:</p> <p>HR: 0.70 (0.47-1.04)</p>	<p>A los 14 días:</p> <p>Remdesivir 5 días: 8% (16/200)</p> <p>Remdesivir 10 días: 11% (21/197)</p>
Desenlaces Mejoría clínica / Recuperación	<p>Tiempo hasta la mejoría clínica (primario, ≥ 2 puntos en la escala ordinal de 6 puntos) (mediana RIC):</p> <p>Remdesivir: 21 (13 a 28)</p> <p>Placebo: 23 (15 a 28)</p> <p>(HR: 1,23; IC95%: 0,87 a 1,75)</p> <p>Proporción de pacientes con mejoría clínica a los 14 días</p> <p>Remdesivir: 27% (42/158)</p> <p>Placebo: 23% (18/78)</p> <p>(Diferencia: 3,5%, IC 95%: -8,1 - 15,1)</p> <p>(RRc: 1,15; IC95%: 0,71 a 1,86)</p> <p>Proporción de pacientes con mejoría clínica a los 28 días</p> <p>Remdesivir: 65% (103/158)</p> <p>Placebo: 58% (45/78)</p> <p>(Diferencia: 7,5% IC 95%: -5,7- 20,7)</p> <p>(RRc: 1,13; IC95%: 0,91 a 1,41)</p>	<p>Tiempo hasta la recuperación (primario, alcanzar categorías 1, 2 o 3 en la escala ordinal de 8 puntos) (mediana e IC 95%)</p> <p>Remdesivir: 11 días (9 a 12)</p> <p>Placebo: 15 días (13 a 19)</p> <p>(razón de tasas de recuperación de 1,32; IC del 95%, 1,12 a 1,55; P<0,001)</p> <p>Proporción de pacientes con recuperación al día 15</p> <p>Remdesivir: 62% (334/538)</p> <p>Placebo: 52,3% (273/521)</p> <p>(Diferencia: 9,7% IC 95%: 3,7- 15,6)</p> <p>(RRc: 1,18; IC95%: 1,07 a 1,32)</p>	<p>Tempo hasta la mejoría clínica (mediana, días):</p> <p>Remdesivir 5 días: 10</p> <p>Remdesivir 10 días: 11</p> <p>Proporción de pacientes con mejoría clínica a los 14 días (≥ 2 puntos en la escala ordinal de 7 puntos):</p> <p>Remdesivir 5 días: 65% (129/200)</p> <p>Remdesivir 10 días: 54% (107/197)</p> <p>Proporción de pacientes con recuperación a los 14 días</p> <p>Remdesivir 5 días: 64% (129/200)</p> <p>Remdesivir 10 días: 54% (106/197)</p>

Duración de la VMI (días)	Remdesivir: 7 días (4 a 16) Placebo: 15,5 días (6 a 21) (Diferencia: -4 días; IC95%: -14 a 2)	Previsto pero no reportado	La proporción de pacientes con ventilación mecánica invasiva en el día 5 fue un análisis exploratorio (post hoc)
Duración de la oxigenoterapia (días)	Remdesivir: 19 días (11 a 30) Placebo: 21 días (14 a 30,5) (Diferencia: -2 días; IC95%: -6 a 1)	Previsto pero no reportado	La proporción de pacientes con oxigenoterapia en el día 5 fue un análisis exploratorio (post hoc)
Duración de la hospitalización	Remdesivir: 25 días (16 a 38) Placebo: 24 días (18 a 36) (Diferencia: 1 día; IC95%: -4 a 4).	Previsto pero no reportado	No evaluado
Desenlaces virológicos	La carga viral disminuyó de manera similar en ambos grupos	No evaluado	No evaluado
Desenlaces de seguridad (Proporción de pacientes que presentan los eventos)	Eventos adversos: Remdesivir: 66% (102/155) Placebo: 64% (50/78) Eventos adversos serios ¹ : Remdesivir: 8% (28/155) Placebo: 14% (20/78) Eventos adversos grado 3 o 4 ² : Remdesivir: 28,8% (13/155) Placebo: 33% (11/78) Discontinuación del tratamiento debido a EA Remdesivir: 12% (18/155) Placebo: 5% (4/78) EA más frecuentes: Remdesivir: estreñimiento, hipoalbuminemia, hipocalcemia, anemia, trombocitopenia y aumento de la bilirrubina total Placebo: hipoalbuminemia, estreñimiento, anemia, hipocalcemia, aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de lípidos en sangre y aumento de bilirrubina total.	Eventos adversos: No reportado Eventos adversos serios: Remdesivir: 21,1% (114/541) Placebo: 27% (141/522) Eventos adversos grado 3 o 4: Remdesivir: 28,8% (156/541) Placebo: 33% (172/522) Discontinuación del tratamiento debido a EA Remdesivir: 6,7% (36/541) Placebo: 6,9% (36/522) EA más frecuentes: Anemia o disminución de la hemoglobina: Remdesivir: 43/541 (7.9%); Placebo: 47/522 (9%) Lesión renal aguda, disminución de TFGe o aumento de creatinina: Remdesivir: 40/541(7,4%); Placebo: 38/522 (7,3%) Pirexia: Remdesivir: 27/541 (5.0%); Placebo: 17/522 (3.3%);	Eventos adversos (14 días) Remdesivir 5 días: 70% (141/200) Remdesivir 10 días: 74% (145/197) Eventos adversos serios (14 días) Remdesivir 5 días: 21% (42/200) Remdesivir 10 días: 35% (68/197) Proporción de pacientes con EA y necesidad de discontinuación del tratamiento Remdesivir 5 días: 4% (9/200) Remdesivir 10 días: 10% (20/197) Los eventos adversos más comunes fueron: náuseas (9%), empeoramiento de la insuficiencia respiratoria (8%), elevación de alanino aminotransferasa (7%) y estreñimiento (7%)

¹ *Eventos adversos serios: EA o sospecha de reacción adversa que a juicio del investigador o del patrocinador, da como resultado cualquiera de los siguientes: muerte, EA potencialmente mortal, hospitalización o prolongación de la hospitalización, incapacidad persistente o significativa o una interrupción sustancial de la capacidad de realizar funciones de la vida normal, o una anomalía congénita/ defecto de nacimiento.*

² *EA grado 3: interrumpen las actividades habituales de la vida diaria, o afectan significativamente el estado clínico, o pueden requerir una intervención terapéutica intensiva. Los eventos severos suelen ser incapacitantes. EA grado 4: Eventos que son potencialmente mortales.*

		Hiperglucemia: Remdesivir: 22/541 (4.1%); Placebo: 17/522 (3.3%) Elevación de transaminasas: Remdesivir: 22/541 (4.1); Placebo: 31/522 (5.9%)	
Financiamiento e información adicional	Chinese Academy of Medical Sciences Emergency Project of COVID-19, National Key Research and Development Program of China, the Beijing Science and Technology Project. Gilead Sciences proporcionó Remdesivir y el placebo para el estudio. Uno de los autores declaró haberse desempeñado como consultor no remunerado de Gilead Sciences	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) de los Estados Unidos. Gilead Sciences proporcionó Remdesivir para el estudio. Uno de los autores tiene filiación con Gilead Sciences Los empleados de Gilead Sciences participaron en discusiones sobre el desarrollo del protocolo y en las llamadas semanales del equipo de protocolo.	Gilead Sciences fue patrocinador del ensayo clínico, responsable de su diseño, conducción y reporte.

ATB: antibióticos, DE: desviación estándar, EA: Eventos adversos, ECMO: oxigenación por membrana extracorpórea, EV: Endovenoso, HR: Hazard ratio, HTA: hipertensión arterial, IMC: Índice de masa corporal, O₂: oxígeno, RIC: rango intercuartílico, RR: Riesgo relativo, RRc: Riesgo relativo calculado, LPV/r: Lopinavir/ritonavir, TE: Tiempo de enfermedad, TFGe: Tasa estimada de filtración glomerular, VMI: ventilación mecánica invasiva, VMNI: ventilación mecánica no invasiva.

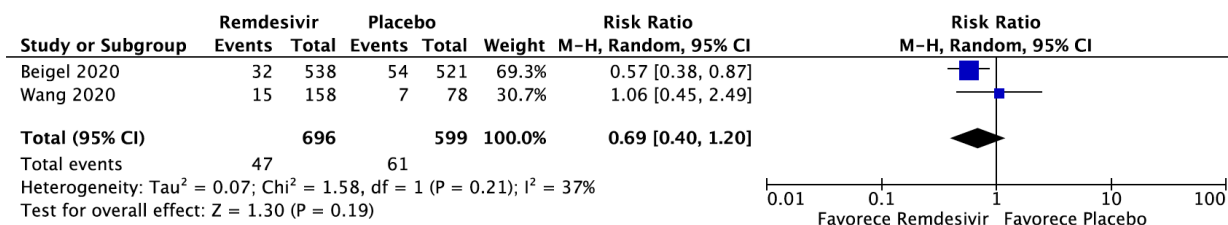
Principales hallazgos: Remdesivir versus placebo

Mortalidad

Los dos estudios reportaron resultados para este desenlace (Y. Wang et al., 2020; Beigel et al., 2020). El primero de ellos presenta resultados al día 7, 14 y 28, en tanto que Beigel et al lo reporta a los 14 días. El meta-análisis a los 14 días, mostró ausencia de una diferencia significativa entre Remdesivir y placebo para este desenlace (RR:0,69 IC 95%: 0.40 - 1.20; 2 estudios, 1295 participantes; I^2 : 37%)(Riera et al., 2020).

En un análisis por subgrupos, Wang et al., no encontró diferencias respecto a mortalidad (evaluada a los 28 días) entre Remdesivir y placebo en pacientes que iniciaron tratamiento dentro de los 10 días o después de 10 días desde la aparición de síntomas.

Figura 01. Meta-análisis para el desenlace mortalidad a los 14 días. Tomado de (Riera et al., 2020)



Mejoría clínica / recuperación

Tiempo hasta la mejoría clínica / recuperación

Se evidenció heterogeneidad entre los estudios identificados, respecto a la definición del evento mejoría clínica o recuperación, siendo éste el desenlace primario. Se presentaron la mediana de tiempo hasta el evento y su rango intercuartílico (Y. Wang et al., 2020) o su intervalo de confianza al 95%(Beigel et al., 2020) para la estimación del tamaño del efecto. Los resultados de ambos estudios fueron divergentes, Wang et al., no identificó diferencias significativas entre los grupos ((HR: 1,23; IC95%: 0,87 a 1,75) en tanto que Beigel et al. reportó que Remdesivir, en comparación a placebo redujo el tiempo hasta la recuperación alcanzando significancia estadística (mediana de 11 días vs 15 días, razón de tasas de recuperación de 1,32; IC del 95%, 1,12 a 1,55; $p < 0,001$).

En un análisis por subgrupos, Wang et al., encontró que el tiempo hasta la mejoría clínica fue menor con Remdesivir en comparación con placebo en aquellos que comenzaron tratamiento dentro de los 10 días posteriores al inicio de los síntomas (mediana 18 días y 23 días respectivamente, HR 1.52, IC 95% 0,95 a 2,43]) aunque no se alcanzó significancia estadística.

Proporción de pacientes con mejoría clínica / recuperación

Se evidenció heterogeneidad entre los estudios identificados, respecto a la definición del evento mejoría clínica o recuperación. Wang et al no identificó una diferencia significativa entre ambos grupos a los 14 días (Diferencia: 3,5%, IC 95%: -8,1 - 15,1; RRc: 1,15; IC95%: 0,71 a 1,86), ni a los 28 días. En tanto que los resultados de Beigel et al mostraron que los pacientes tratados con Remdesivir tuvieron una mayor probabilidad de recuperación en comparación al placebo al día 15 (Diferencia: 9,7% IC 95%: 3,7- 15,6; RRc: 1,18; IC95%: 1,07 a 1,32).

Duración de la ventilación mecánica invasiva

Este desenlace fue evaluado por un estudio con 237 participantes y donde no se encontró diferencia entre los grupos respecto a la duración de la ventilación mecánica invasiva (Diferencia: -4 días; IC95%: -14 a 2)(Y. Wang et al., 2020)

Oxigenoterapia

Este desenlace fue evaluado por un estudio con 237 participantes. No se encontró diferencia entre los grupos respecto a la duración de la oxigenoterapia (Diferencia: -2 días; IC95%: -6 a 1)(Y. Wang et al., 2020).

Duración de la hospitalización

Este desenlace fue evaluado por un estudio con 237 participantes. No se encontró diferencia entre los grupos respecto a la duración de la hospitalización (Diferencia: 1 día; IC95%: -4 a 4)(Y. Wang et al., 2020).

Seguridad

Eventos adversos (general)

Este desenlace fue reportado por un estudio con 237 participantes. La proporción de pacientes que experimentaron eventos adversos (cualquier evento adverso) fue similar entre ambos grupos (66% vs 64%) (Y. Wang et al., 2020).

Eventos adversos serios

Dos ensayos clínicos reportaron resultados para este desenlace (Y. Wang et al., 2020; Beigel et al., 2020). La proporción de pacientes del grupo Remdesivir que experimentaron eventos adversos serios fue significativamente menor en comparación al grupo placebo (RR: 0,77; IC95%: 0,63 a 0,94; 2 estudios; 1.296 participantes; $I^2 = 0\%$)(Riera et al., 2020).

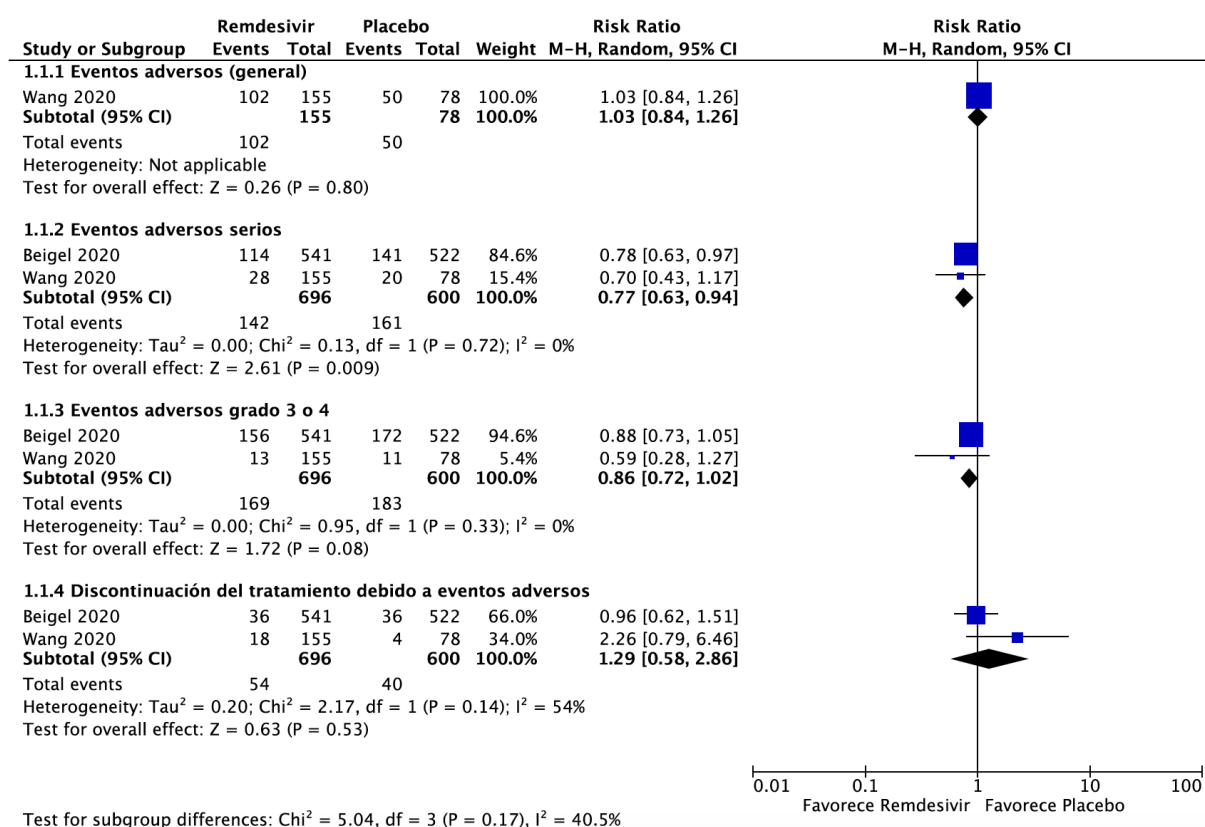
Eventos adversos grado 3 o 4

Dos ensayos clínicos reportaron resultados para este desenlace (Y. Wang et al., 2020; Beigel et al., 2020). No se encontró diferencias con significancia estadística entre ambos grupos para este desenlace (RR: 0,86; IC95%: 0,72 a 1,02; 2 estudios; 1296 participantes; $I^2 = 0\%$)(Riera et al., 2020).

Discontinuación del tratamiento debido a eventos adversos

Dos ensayos clínicos reportan este desenlace. La proporción de pacientes del grupo Remdesivir que discontinuaron el tratamiento debido a eventos adversos fue similar entre ambos grupos (RR: 1.29; IC95%: 0,58 a 2,86; 2 estudios; 1296 participantes; $I^2 = 54\%$)

Figura 02. Desenlaces de seguridad



Los resultados para los desenlaces eventos adversos serios y eventos adversos grado 3 o 4 fueron tomados de Riera et al. Se efectuó un meta-análisis para el desenlace discontinuación del tratamiento debido a eventos adversos.

Principales hallazgos: Remdesivir 5 días versus Remdesivir 10 días

Un ensayo clínico en 397 pacientes con COVID-19 severo no encontró diferencias respecto a desenlaces de eficacia incluyendo mortalidad, entre la administración de Remdesivir por 5 días versus 10 días.




Riesgo de sesgo de los estudios incluidos

La evaluación utilizando la Herramienta de Riesgo de sesgo 1.0 de la Colaboración Cochrane, se muestra en la Figura 03. La valoración es descrita con mayor detalle en el **Anexo 05**.

Figura 03. Resumen de la evaluación del riesgo de sesgo del ensayo clínico aleatorizado con la herramienta Risk of Bias 1.0 de la Colaboración Cochrane(Higgins et al., 2011a).

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Begiel 2020	+	+	+	+	+	-	?
Goldman 2020	+	+	-	-	-	-	?
Wang 2020	+	+	+	+	+	+	?

Nota: Para el desenlace mortalidad, Goldman et al., fue calificado como Bajo riesgo de sesgo en los dominios Cegamiento de los participantes y del personal y Cegamiento de los evaluadores del resultado.

Dominios de evaluación	Leyenda para la valoración
D1: Generación de la secuencia de aleatorización	 Alto riesgo de sesgo  Bajo riesgo de sesgo  Riesgo poco claro
D2: Ocultamiento de la asignación	
D3: Cegamiento de los participantes y del personal	
D4: Cegamiento de los evaluadores del resultado	
D5: Manejo de los datos de resultado incompletos	
D6: Notificación selectiva de resultados	
D7: Otras fuentes de sesgos	

Evaluación de la certeza de la evidencia identificada

La certeza de la evidencia fue considerada Baja para los desenlaces de mortalidad a los 28 días, tiempo hasta la mejoría clínica/recuperación, duración de la ventilación mecánica invasiva, duración del soporte de oxígeno, eventos adversos, duración de la hospitalización, discontinuación del tratamiento por eventos adversos en tanto que fue calificada como Moderada para mortalidad a los 14 días, eventos adversos serios y Eventos adversos de grado 3 o 4. La certeza global de la evidencia respecto a la eficacia y seguridad de Remdesivir es Baja. Los dominios que originaron disminución de la calidad para la mayoría de los desenlaces fue la imprecisión en los resultados. La Tabla de Resumen de Hallazgos está disponible en el **Anexo 06**.

V. CONCLUSIONES

- Se identificaron 4 estudios, dos ensayos clínicos aleatorizados compararon el uso de Remdesivir versus placebo, un ensayo clínico aleatorizado evaluó la administración de Remdesivir por 5 días frente a 10 días de tratamiento y una revisión sistemática que incluyó a estos 3 estudios.
- La población incluida correspondió a pacientes hospitalizados con COVID-19 severo. La mediana del tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas hasta el inicio del tratamiento o la randomización fue reportado en los tres estudios y osciló entre 8 a 11 días.
- Remdesivir no disminuyó la mortalidad en los pacientes con COVID-19 severo cuando se evaluó a los 14 y 28 días (Certeza de la evidencia Baja a Moderada).
- Dos ensayos clínicos mostraron resultados divergentes para el desenlace mejoría/recuperación clínica. La evidencia es limitada para valorar el efecto de Remdesivir respecto a este desenlace.

- No se observó un efecto benéfico de Remdesivir en la reducción de la ventilación mecánica invasiva, duración del soporte de oxígeno ni duración de la hospitalización (Certeza de la evidencia Baja).
- Remdesivir no se asoció a un incremento de eventos adversos ni eventos adversos de grado 3 o 4 (Certeza de la evidencia Baja a Moderada). En tanto que se observó una menor frecuencia de eventos adversos serios con Remdesivir en comparación al placebo (Certeza de la evidencia Moderada)
- Los datos preliminares de un ensayo clínico con alto riesgo de sesgo, no mostró diferencias entre administrar Remdesivir por 5 días versus 10 días, en los desenlaces de eficacia evaluados.

VI. CONTRIBUCIÓN DE AUTORES

FH efectuó la estrategia de búsqueda, realizó la selección de los nuevos estudios, extracción de datos, lectura crítica y redactó la primera versión del documento. NR revisó la versión final.

VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación a los contenidos de este documento.

VIII. FINANCIAMIENTO

La presente revisión sistemática fue financiada por el Instituto Nacional de Salud del Perú.

IX. REFERENCIAS

Balshem, H., Helfand, M., Schünemann, H. J., Oxman, A. D., Kunz, R., Brozek, J., Vist, G. E., Falck-Ytter, Y., Meerpohl, J., Norris, S., & Guyatt, G. H. (2011). GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *Journal of Clinical Epidemiology*, *64*(4), 401–406. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.07.015>

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. (2020). Remdesivir for the treatment of Covid-19—Preliminary report. *New England Journal of Medicine*.

Commissioner, O. of the. (2020, abril 5). *Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Issues Emergency Use Authorization for Potential COVID-19 Treatment*. FDA; FDA. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-issues-emergency-use-authorization-potential-covid-19-treatment>

Gilead Announces Approval of Veklury® (remdesivir) in Japan for Patients With Severe COVID-19. (s/f). Recuperado el 14 de junio de 2020, de <https://www.gilead.com/news-and-press/press-room/press-releases/2020/5/gilead-announces-approval-of-veklury-remdesivir-in-japan-for-patients-with-severe->

covid19

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., ... Subramanian, A. (2020). Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. *The New England Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2015301>

Guérin, V., Lévy, P., Thomas, J.-L., Lardenois, T., Lacrosse, P., Sarrazin, E., de Andreis, N. R., & Wonner, M. (2020). *Azithromycin and hydroxychloroquine accelerate recovery of outpatients with mild/moderate COVID-19*.

Guyatt, G. H., Oxman, A. D., Sultan, S., Glasziou, P., Akl, E. A., Alonso-Coello, P., Atkins, D., Kunz, R., Brozek, J., Montori, V., Jaeschke, R., Rind, D., Dahm, P., Meerpohl, J., Vist, G., Berliner, E., Norris, S., Falck-Ytter, Y., Murad, M. H., ... GRADE Working Group. (2011). GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence. *Journal of Clinical Epidemiology*, *64*(12), 1311–1316. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2011.06.004>

Higgins, J. P. T., Altman, D. G., Gøtzsche, P. C., Jüni, P., Moher, D., Oxman, A. D., Savović, J., Schulz, K. F., Weeks, L., & Sterne, J. A. C. (2011a). The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*, *343*. <https://doi.org/10.1136/bmj.d5928>

Higgins, J. P. T., Altman, D. G., Gøtzsche, P. C., Jüni, P., Moher, D., Oxman, A. D., Savović, J., Schulz, K. F., Weeks, L., & Sterne, J. A. C. (2011b). The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*, *343*. <https://doi.org/10.1136/bmj.d5928>

Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., Cheng, Z., Yu, T., Xia, J., Wei, Y., Wu, W., Xie, X., Yin, W., Li, H., Liu, M., ... Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, *395*(10223), 497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)

Riera, R., Pacheco, R. L., Latorraca, C. O. C., Fontes, L. E., & Martimbianco, A. L. C. (2020). *Remdesivir para infecção por SARS-CoV-2 (COVID-19). Revisão sistemática*. <https://oxfordbrazilebm.com/index.php/2020/05/02/remdesivir-para-infeccao-por-sars-cov-2-covid-19-revisao-sistemica2>

Rodríguez-Morales, A. J., Cardona-Ospina, J. A., Gutiérrez-Ocampo, E., Villamizar-Peña, R., Holguín-Rivera, Y., Escalera-Antezana, J. P., Alvarado-Arnez, L. E., Bonilla-Aldana, D. K., Franco-Paredes, C., Henao-Martínez, A. F., Paniz-Mondolfi, A., Lagos-Grisales, G. J., Ramírez-Vallejo, E., Suárez, J. A., Zambrano, L. I., Villamil-Gómez, W. E., Balbin-Ramón, G. J., Rabaan, A. A., Harapan, H., ... Latin American Network of Coronavirus Disease 2019-COVID-19 Research (LANCOVID-19). Electronic address: <https://www.lancovid.org>. (2020). Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Medicine and Infectious Disease*, 101623. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101623>

Sanders, J. M., Monogue, M. L., Jodlowski, T. Z., & Cutrell, J. B. (2020). Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. MEDLINE. <https://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.6019>

Shea, B. J., Reeves, B. C., Wells, G., Thuku, M., Hamel, C., Moran, J., Moher, D., Tugwell, P., Welch, V., Kristjansson, E., & Henry, D. A. (2017). AMSTAR 2: A critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, *358*, j4008. <https://doi.org/10.1136/bmj.j4008>

Sheahan, T. P., Sims, A. C., Graham, R. L., Menachery, V. D., Gralinski, L. E., Case, J. B., Leist, S. R., Pirc, K., Feng, J. Y., Trantcheva, I., Bannister, R., Park, Y., Babusis, D., Clarke, M. O., Mackman, R. L., Spahn, J. E., Palmiotti, C. A., Siegel, D., Ray, A. S., ... Baric, R. S. (2017). Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Science Translational Medicine*, 9(396). <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aal3653>

Sterne, J. A., Hernán, M. A., Reeves, B. C., Savović, J., Berkman, N. D., Viswanathan, M., Henry, D., Altman, D. G., Ansari, M. T., Boutron, I., Carpenter, J. R., Chan, A.-W., Churchill, R., Deeks, J. J., Hróbjartsson, A., Kirkham, J., Jüni, P., Loke, Y. K., Pigott, T. D., ... Higgins, J. P. (2016). ROBINS-I: A tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*, 355. <https://doi.org/10.1136/bmj.i4919>

Sun, P., Qie, S., Liu, Z., Ren, J., Li, K., & Xi, J. (2020). Clinical characteristics of hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection: A single arm meta-analysis. *Journal of Medical Virology*. <https://doi.org/10.1002/jmv.25735>

Wang, M., Cao, R., Zhang, L., Yang, X., Liu, J., Xu, M., Shi, Z., Hu, Z., Zhong, W., & Xiao, G. (2020). Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Research*, 30(3), 269–271. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>

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)

Warren, T. K., Jordan, R., Lo, M. K., Ray, A. S., Mackman, R. L., Soloveva, V., Siegel, D., Perron, M., Bannister, R., Hui, H. C., Larson, N., Strickley, R., Wells, J., Stuthman, K. S., Van Tongeren, S. A., Garza, N. L., Donnelly, G., Shurtleff, A. C., Retterer, C. J., ... Bavari, S. (2016). Therapeutic efficacy of the small molecule GS-5734 against Ebola virus in rhesus monkeys. *Nature*, 531(7594), 381–385. <https://doi.org/10.1038/nature17180>

Williamson, B. N., Feldmann, F., Schwarz, B., Meade-White, K., Porter, D. P., Schulz, J., Doremalen, N. van, Leighton, I., Yinda, C. K., Pérez-Pérez, L., Okumura, A., Lovaglio, J., Hanley, P. W., Saturday, G., Bosio, C. M., Anzick, S., Barbian, K., Cihlar, T., Martens, C., ... Wit, E. de. (2020). Clinical benefit of remdesivir in rhesus macaques infected with SARS-CoV-2. *BioRxiv*, 2020.04.15.043166. <https://doi.org/10.1101/2020.04.15.043166>

Wu, Z., & McGoogan, J. M. (2020). Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*, 323(13), 1239–1242. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>

X. ANEXOS

Anexo 01. Estrategias de búsqueda

Medline / Pubmed

Del 22-04-2020 al 03-06-2020

Nro	Estrategia de búsqueda	Nro de estudios
1	((((((((((((((((((((((((((((((((((("severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept]) OR "covid 19"[Supplementary Concept]) OR "severe acute respiratory syndrome"[MeSH Terms]) OR "middle east respiratory syndrome coronavirus"[MeSH Terms]) OR "sars virus"[MeSH Terms]) OR "coronavirus"[MeSH Terms]) OR "2019 novel coronavirus") OR coronavir*) OR coronavirus*) OR "corona virus") OR "virus corona") OR "corono virus") OR "virus corono") OR hcov*) OR "covid-19") OR covid19*) OR "covid 19") OR "2019-nCoV") OR cv19*) OR "cv-19") OR "cv 19") OR "n-cov") OR ncov*) OR "sars-cov-2") OR (((wuhan* AND (virus OR viruses OR viral)))) OR (((covid* AND (virus OR viruses OR viral)))) OR "sars-cov") OR "sars cov") OR "sars-coronavirus") OR "severe acute respiratory syndrome") OR "mers-cov") OR "mers cov") OR "middle east respiratory syndrome") OR "middle-east respiratory syndrome"))))	46,471
2	"Remdesivir"[Supplementary Concept] OR "Remdesivir"[Text Word] OR "GS-5734"[Text Word]	209
3	((((((((((((((((((((((((((((((((((("severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept]) OR "covid 19"[Supplementary Concept]) OR "severe acute respiratory syndrome"[MeSH Terms]) OR "middle east respiratory syndrome coronavirus"[MeSH Terms]) OR "sars virus"[MeSH Terms]) OR "coronavirus"[MeSH Terms]) OR "2019 novel coronavirus") OR coronavir*) OR coronavirus*) OR "corona virus") OR "virus corona") OR "corono virus") OR "virus corono") OR hcov*) OR "covid-19") OR covid19*) OR "covid 19") OR "2019-nCoV") OR cv19*) OR "cv-19") OR "cv 19") OR "n-cov") OR ncov*) OR "sars-cov-2") OR (((wuhan* AND (virus OR viruses OR viral)))) OR (((covid* AND (virus OR viruses OR viral)))) OR "sars-cov") OR "sars cov") OR "sars-coronavirus") OR "severe acute respiratory syndrome") OR "mers-cov") OR "mers cov") OR "middle east respiratory syndrome") OR "middle-east respiratory syndrome")))) AND ("Remdesivir"[Supplementary Concept] OR "Remdesivir"[Text Word] OR "GS-5734"[Text Word])	181
4	#3 AND ("2020/04/22"[PDAT] : "2020/06/03"[PDAT])	106

Cochrane Library

Fecha de búsqueda: 03 de junio

Límite de fecha: Abril 2020 a Junio 2020

ID	Search Hits
#1	MeSH descriptor: [Coronavirus Infections] explode all trees 179
#2	MeSH descriptor: [Coronavirus] explode all trees 18
#3	MeSH descriptor: [SARS Virus] explode all trees 9
#4	MeSH descriptor: [Severe Acute Respiratory Syndrome] explode all trees 137
#5	MeSH descriptor: [Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus] explode all trees 1
#6	"2019 novel coronavirus" 17
#7	coronavir* 418

#8	coronavirus*	3	
#9	"corona virus"	47	
#10	"virus corona"	1	
#11	"corono virus"	7	
#12	"virus corono"	0	
#13	hcov*	10	
#14	"COVID-19"	559	
#15	covid19*	54	
#16	"covid 19"	559	
#17	"2019-nCoV"	11	
#18	cv19*	0	
#19	"cv-19"	10	
#20	"cv 19"	10	
#21	"n-cov"	16	
#22	ncov*	52	
#23	"sars-cov-2"	35	
#24	(wuhan* AND (virus OR viruses OR viral))	105	
#25	(covid* AND (virus OR viruses OR viral))	293	
#26	"SARS-CoV"	39	
#27	"SARS Cov"	39	
#28	"sars-coronavirus"	21	
#29	"severe acute respiratory syndrome"	243	
#30	hcov	9	
#31	"mers-cov"	1	
#32	"mers cov"	1	
#33	"middle east respiratory syndrome"	35	
#34	"middle-east respiratory syndrome"	35	
#35	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34	891	
#36	Remdesivir	18	
#37	GS-5734	4	
#38	#36 OR #37	19	
#39	#35 AND #38	16	
#40	#39 with Cochrane Library publication date Between Apr 2020 and Jun 2020, in Cochrane Reviews, Trials	10	

Base de datos de publicaciones sobre coronavirus de OMS

Fecha de búsqueda: 03 de junio 2020

Límites de búsqueda: Mayo-Junio 2020

Términos	Ítems
(tw:(Remdesivir)) AND (tw:(DA:202004 OR DA:202006))	39

Base de datos de publicaciones sobre coronavirus de OPS

Fecha de búsqueda: 03 de junio 2020

Límites de búsqueda: Del 22-04-2020 al 03-06-2020

Términos	Ítems
Remdesivir	03

medRxiv**Límite de fecha de búsqueda: del 22 de abril 2020 al 03 de junio de 2020**

Términos	Resultado
(COVID-19 OR coronavirus) AND Remdesivir	137

Google Scholar**Fecha de búsqueda: 03 de junio 2020**

Términos	Resultado
("COVID-19" OR coronavirus OR "sars-cov-2") AND Remdesivir Intervalo específico: 2020 Ordenado por fecha	382
Revisados los primeros 234 resultados (Hasta 42 días) y se seleccionaron:	28

COVID-19 Study Register de Cochrane**Límite de fecha de búsqueda: del 22 de abril 2020 al 03 de junio de 2020**

Términos	Resultado
Remdesivir	53

Anexo 02. Flujograma de selección de estudios

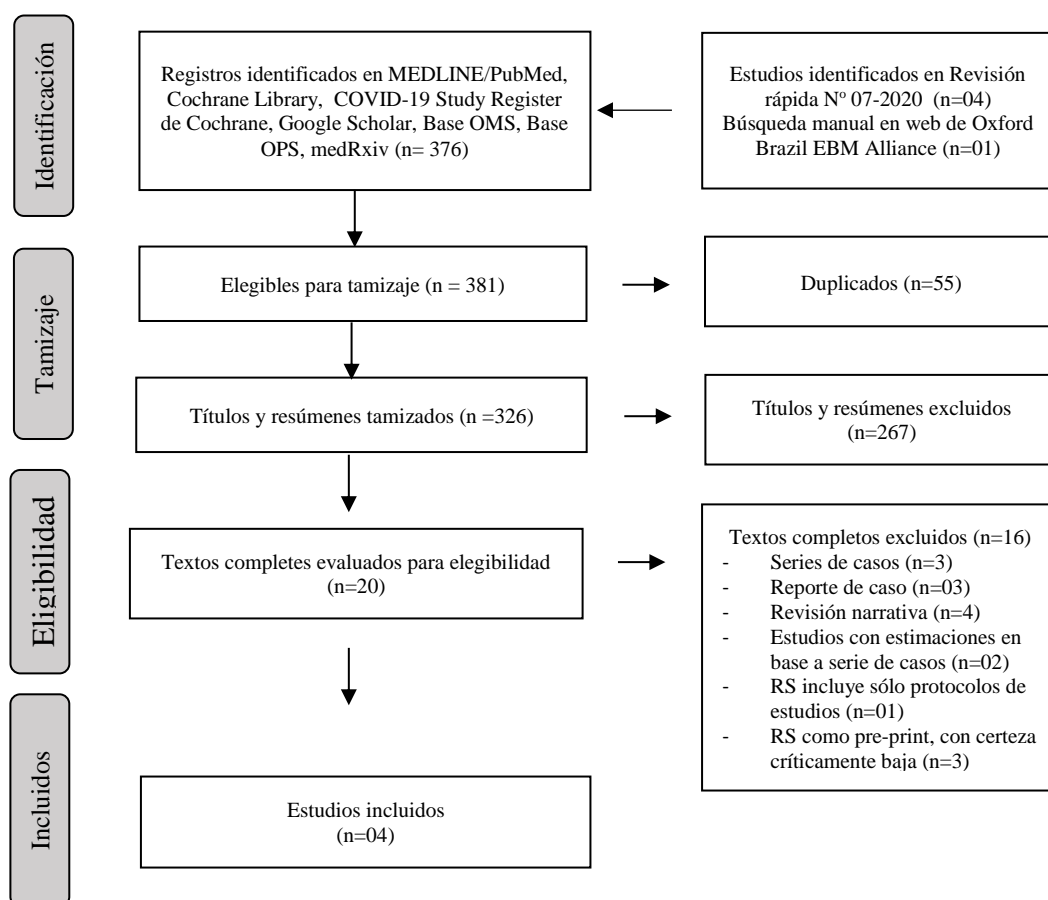


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA para la selección de estudios. Adaptado de: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group TP. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLOS Medicine. 21 de julio de 2009;6(7):e1000097.

Anexo 03. Motivo de exclusión de artículos durante la fase de lectura a texto completo

Nº	Autor	Título del artículo	Motivo de exclusión
1	Augustin, M.; Hallek, M.; Nitschmann, S.	Remdesivir for patients with severe COVID-19	Serie de casos
2	Durante-Mangoni, Emanuele; Andini, Roberto; Bertolino, Lorenzo; Mele, Ferruccio; Florio, Letizia Lucia; Murino, Patrizia; Corcione, Antonio; Zampino, Rosa	Early experience with remdesivir in SARS-CoV-2 pneumonia.	Reporte de casos
3	Antinori, Spinello; Cossu, Maria Vittoria; Ridolfo, Anna Lisa; Rech, Roberto; Bonazzetti, Cecilia; Pagani, Gabriele; Gubertini, Guido; Coen, Massimo; Magni, Carlo; Castelli, Antonio; Borghi, Beatrice; Colombo, Riccardo; Giorgi, Riccardo; Angeli, Elena; Mileto, Davide; Milazzo, Laura; Vimercati, Stefania; Pellicciotta, Martina; Corbellino, Mario; Torre, Alessandro; Rusconi, Stefano; Oreni, Letizia; Gismondo, Maria Rita; Giacomelli, Andrea; Meroni, Luca; Rizzardini, Giuliano; Galli, Massimo	Compassionate remdesivir treatment of severe Covid-19 pneumonia in intensive care unit (ICU) and Non-ICU patients: Clinical outcome and differences in post-treatment hospitalisation status.	Serie de casos
4	Anderson, Jonathon; Schauer, Jordan; Bryant, Suzanne; Graves, Cornelia R.	The use of convalescent plasma therapy and remdesivir in the successful management of a critically ill obstetric patient with novel coronavirus 2019 infection: A case report.	Reporte de caso
5	Franzetti, Marco; Pozzetti, Ugo; Carugati, Manuela; Pandolfo, Alessandro; Molteni, Chiara; Faccioli, Paolo; Castaldo, Gioacchino; Longoni, Ernesto; Ormas, Valentina; Iemoli, Enrico; Piconi, Stefania	Interleukin-1 receptor antagonist anakinra in association with remdesivir in severe Coronavirus disease 2019: A case report.	Reporte de caso
6	Hsu, Chen-Yang; Lai, Chao-Chih; Yen, Amy Ming-Fang; Chen, Sam Li-She; Chen, Hsiu-Hsi	Efficacy of remdesivir in COVID-19 patients with a simulated two-arm controlled study	Estudio hace estimaciones mediante simulación, basado en una serie de casos
7	Lin, Ting-Yu; Chang, Wei-Jung; Hsu, Chen-Yang; Lai, Chao-Chih; Yen, Amy Ming-Fang; Chen, Sam Li-Sheng; Chen, Hsiu-Hsi	Impacts of remdesivir on dynamics and efficacy stratified by the severity of COVID-19: a simulated two-arm controlled study	Estudio hace estimaciones mediante simulación, basado en una serie de casos
8	Grein, Jonathan; Ohmagari, Norio; Shin, Daniel; Diaz, George; Asperges, Erika; Castagna, Antonella; Feldt, Torsten; Green, Gary; Green, Margaret L; Lescure, François-Xavier; Nicastrì, Emanuele; Oda, Rentaro; Yo, Kikuo; Quiros-Roldan, Eugenia; Studemeister, Alex; Redinski, John; Ahmed, Seema; Bennett, Jorge; Chelliah, Daniel; Chen, Danny; Chihara, Shingo; Cohen, Stuart H; Cunningham, Jennifer; D'Arminio Monforte, Antonella; Ismail, Saad; Kato, Hideaki; Lapadula, Giuseppe; L'Her, Erwan; Maeno, Toshitaka; Majumder, Sumit; Massari, Marco; Mora-Rillo, Marta; Mutoh, Yoshikazu; Nguyen, Duc; Verweij, Ewa; Zoufaly, Alexander; Osinusi, Anu O; DeZure, Adam; Zhao, Yang; Zhong, Lijie; Chokkalingam, Anand; Elboudwarej, Emon; Telep, Laura; Timbs, Leighann; Henne, Ilana;	Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19.	Serie de casos incluida en revisión rápida previa

	Sellers, Scott; Cao, Huyen; Tan, Susanna K; Winterbourne, Lucinda; Desai, Polly		
9	Hood, Kerry; Goulao, Beatriz; Dahly, Darren; Yap, Christina	Statistical review of Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial	Artículo de revisión
10	Durie, Matthew	Wang et al, 2020–Remdesivir in adults with severe COVID-19 INTENSIVE Review	Artículo de revisión
11	Li, Ziyi; Wang, Xiaojie; Cao, Donglin; Sun, Ruilin; Li, Cheng; Li, Guowei	Rapid review for the anti-coronavirus effect of remdesivir	Artículo de revisión
12	Musa, Arif; Pendi, Kasim; Hashemi, Areio; Warbasse, Elizabeth; Kouyoumjian, Sarkis; Yousif, Jenna; Blodget, Emily; Stevens, Susan; Aly, Besma; Baron, David A.	Remdesivir for the Treatment of COVID-19: A Systematic Review of the Literature	Incluye sólo protocolos de EC
13	Musa, Arif; Warbasse, Elizabeth; Baron, David A.; Pendi, Kasim; Hashemi, Areio; Yousif, Jenna; Blodget, Emily; Stevens, Susan; Aly, Besma; Khambati, Alisha	Addendum to Systematic Review of Remdesivir for the Treatment of COVID-19	Artículo de revisión
14	Alexander, Paul E.; Piticar, Joshua; Lewis, Kim; Aryal, Komal; Thomas, Priya; Szczeklik, Wojciech; Fronczek, Jakub; Polok, Kamil; Alhazzani, Waleed; Mammen, Manoj	Remdesivir use in patients with coronavirus COVID-19 disease: a systematic review and meta-analysis	Confianza general según AMSTAR 2: Críticamente baja Pre-print
15	Piscoya, Alejandro; Ng-Sueng, Luis F.; Riego, Angela Parra del; Cerna-Viacava, Renato; Pasupuleti, Vinay; Roman, Yuani M.; Thota, Priyaleela; White, C. Michael; Hernandez, Adrian V.	Efficacy and harms of remdesivir for the treatment of COVID-19: a systematic review and meta-analysis	Confianza general según AMSTAR 2: Críticamente baja Pre-print
16	Misra, Shubham; Nath, Manabesh; Hadda, Vijay; Vibha, Deepti	Effect of various treatment modalities on the novel coronavirus (nCOV-2019) infection in humans: a systematic review & meta-analysis	Confianza general según AMSTAR 2: Críticamente baja Pre-print

Anexo 04. Evaluación de la calidad metodológica de las Revisiones Sistemáticas según AMSTAR 2

Crterios	Alexander 2020	Piscoya 2020	Misra 2020	Riera 2020
1. ¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes de PICO?	SI	SI	SI	SI
2. ¿El informe contiene una declaración explícita de que los métodos de revisión se habían establecido antes de la realización de la revisión y justificaba cualquier desviación significativa del protocolo?	NO	NO	SI	NO
3. ¿Los autores explicaron la selección de los diseños de estudios a incluir en la revisión?	SI	SI	SI	SI
4. ¿Los autores utilizaron una estrategia integral de búsqueda de literatura?	NO	SI PARCIAL	SI PARCIAL	SI
5. ¿Los autores realizaron la selección del estudio por duplicado?	NO	SI	SI	SI
6. ¿Los autores realizaron la extracción de datos por duplicado?	SI	SI	SI	NO
7. ¿Los autores proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?	NO	NO	NO	SI
8. ¿Los autores describieron los estudios incluidos con el detalle adecuado?	SI, PARCIAL	SI	NO	SI
9. ¿Los autores utilizaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios individuales que se incluyeron en la revisión?	SI PARCIAL	SI	NO	SI
10. ¿Los autores informaron sobre las fuentes de financiamiento para los estudios incluidos en la revisión?	NO	NO	NO	SI
11. Si realizaron un meta-análisis, ¿Utilizaron los autores los métodos apropiados para la combinación estadística de los resultados?	SI	SI	SI	SI
12. ¿Evaluaron los autores el impacto potencial de riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del meta-análisis u otra síntesis de evidencia?	SI	SI	NO	SI
13. ¿Los autores dieron cuenta de riesgo de sesgo en estudios individuales al interpretar / discutir los resultados de la revisión?	SI	SI	NO	SI
14. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y una discusión sobre cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?	SI	NO	NO	SI

15. ¿Realizaron los autores una investigación adecuada del sesgo de publicación y discutieron su posible impacto en los resultados de la revisión?	SI	SI	SI	SI
16. ¿Los autores informaron sobre posibles fuentes de conflicto de interés, incluido el financiamiento que recibieron para realizar la revisión?	NO	SI	SI	SI
Puntaje	10/16	12/16	9/16	14/16
Debilidades críticas	3	2	3	1
Confianza General	CRITICAMENTE BAJA	CRITICAMENTE BAJA	CRITICAMENTE BAJA	BAJA

Valoración de la Confianza General	
Alta	Ninguna debilidad crítica y hasta una no crítica: la RS proporciona un resumen exacto y completo de los resultados de los estudios disponibles.
Media	Ninguna debilidad crítica y más de una debilidad no crítica (aunque si son muchas podría justificarse una baja confianza): la RS tiene debilidades, pero no hay defectos críticos, pudiendo proporcionar un resumen preciso de los resultados de los estudios disponibles.
Baja	Hasta una debilidad crítica, con o sin puntos débiles no críticos: la RS puede no proporcionar un resumen exacto y completo de los estudios disponibles
Críticamente baja	Más de una debilidad crítica, con o sin debilidades no críticos: la RS no es con • fiable

Anexo 05. Evaluación del riesgo de sesgo

Evaluación del Riesgo de sesgo del ensayo clínico randomizado mediante la Herramienta de Riesgo de sesgo de Cochrane(Higgins et al., 2011b).

Wang et al.		
Dominios	valoración	Riesgo de sesgo (Alto riesgo, Bajo riesgo, Riesgo poco claro)
Generación de la secuencia de aleatorización	El EC es randomizado, se señala el mecanismo utilizado para la generación de la secuencia aleatoria, siendo preparado por un estadístico que no participó en el ensayo utilizando un software. Existieron diferencias en algunas características basales entre los grupos, ninguna que favorezca a la intervención, ya que en el grupo de remdesivir hubo mayor proporción de pacientes con inicio tardío de Remdesivir (>10d), NEWS puntaje de 4, FR > 24, HTA, diabetes y enfermedad coronaria	Bajo riesgo
Ocultamiento de la asignación	La asignación fue centralizada (farmacia central del Hospital Jin Yin-tan).	Bajo riesgo
Cegamiento de los participantes y del personal	Se señala que el estudio fue doble ciego y se utilizó placebo preparado por el mismo fabricante, que consistía en una solución del mismo volumen y administrado en la misma frecuencia. Aunque no se señala si este placebo era en apariencia similar a la intervención	Bajo riesgo
Cegamiento de los evaluadores del resultado	Se señala que el estudio fue doble ciego y se utilizó placebo preparado por el mismo fabricante.	Bajo riesgo
Manejo de los datos de resultado incompletos	El análisis fue realizado en la población por intención a tratar. Sólo 1 paciente del grupo placebo fue excluido posterior a la asignación debido a retiro de consentimiento. 3 sujetos del grupo remdesivir fueron excluidos para el análisis de los desenlaces de seguridad, debido a que no recibieron ninguna dosis, lo cual se considera adecuado para estos desenlaces.	Bajo riesgo
Notificación selectiva de resultados	Los desenlaces considerados fueron reportados. El protocolo estuvo registrado previamente: NCT04257656	Bajo riesgo
Otras fuentes de sesgos	Estudio finalizado anticipadamente	Riesgo poco claro

Biegel et al.		
Dominios	valoración	Riesgo de sesgo (Alto riesgo, Bajo riesgo, Riesgo poco claro)
Generación de la secuencia de aleatorización	El EC es randomizado, se señala el mecanismo utilizado para la generación de la secuencia aleatoria: generada por computadora utilizando el software Advantage eClinical	Bajo riesgo

Ocultamiento de la asignación	La asignación fue centralizada utilizando un sistema de entrada de datos basado en web	Bajo riesgo
Cegamiento de los participantes y del personal	Se señala que el estudio fue doble ciego y se utilizó placebo que consistía en una solución del mismo volumen y administrado en la misma frecuencia. En algunos centros correspondió a solución salina. Las bolsas de infusión y venoclisis eran opacos para mantener cegamiento	Bajo riesgo
Cegamiento de los evaluadores del resultado	Se señala que el estudio fue doble ciego y se utilizó placebo	Bajo riesgo
Manejo de los datos de resultado incompletos	3 pacientes del grupo remdesivir y 1 paciente del grupo placebo fueron excluidos por falta de datos. Se consideró que el número de exclusiones es pequeño.	Bajo riesgo
Notificación selectiva de resultados	El protocolo estuvo registrado previamente: NCT04280705. <ul style="list-style-type: none"> - No se han reportado algunos desenlaces o no en los puntos temporales inicialmente previstos - El desenlace primario es reportado como tiempo hasta la recuperación, con seguimiento al día 15 en lugar del día 29, utilizando una escala de 8 puntos. - Se efectuó un cambio en el desenlace primario cuando 72 pacientes habían sido reclutados y no había datos provisionales disponibles. El desenlace primario inicial era Porcentaje de pacientes según cada categoría de una escala ordinal de 7 puntos medido al día 15 	Alto riesgo
Otras fuentes de sesgos	No hay información respecto a las co-intervenciones recibidas. Y es probable que otros fármacos contra COVID-19 hayan sido utilizados ya que estuvo permitido en tanto formaran parte del estándar de atención. Los resultados presentados son preliminares.	Riesgo poco claro

Goldman et al.		
Dominios	valoración	Riesgo de sesgo (Alto riesgo, Bajo riesgo, Riesgo poco claro)
Generación de la secuencia de aleatorización	El EC es randomizado, se señala el mecanismo utilizado para la generación de la secuencia aleatoria: generada por computadora	Bajo riesgo
Ocultamiento de la asignación	La asignación fue centralizada utilizando un sistema de entrada de datos basado en web	Bajo riesgo
Cegamiento de los participantes y del personal	Se señala que el estudio fue abierto No se considera que la falta de cegamiento haya influenciado en el manejo de los pacientes y en el reporte del desenlace mortalidad	Bajo riesgo
	Conocer la intervención de estudio pudo influenciar en el manejo de los pacientes y reporte de otros desenlaces como mejoría clínica, recuperación y seguridad	Alto riesgo

Cegamiento de los evaluadores del resultado	Se señala que el estudio fue abierto No se considera que la falta de cegamiento haya influenciado en la medición del desenlace mortalidad	Bajo riesgo
	Conocer la intervención de estudio pudo influenciar en la medición de otros desenlaces como mejoría clínica, recuperación y seguridad	Alto riesgo
Manejo de los datos de resultado incompletos	14% de pacientes en el grupo de intervención no completaron el tratamiento vs 56% en el grupo comparador.	Alto riesgo
Notificación selectiva de resultados	El protocolo estuvo registrado previamente (NCT04292899) - Se efectuó un cambio en el desenlace primario. El desenlace primario inicial era la proporción de pacientes con normalización de la temperatura en el día 14.	Alto riesgo
Otras fuentes de sesgos	Los resultados presentados son preliminares. Se modificó para adicionar 5600 participantes.	Riesgo poco claro

Anexo 06. Tabla de Resumen de Hallazgos según la metodología GRADE

Remdesivir comparado con Placebo para el tratamiento de pacientes hospitalizados con COVID-19

Paciente o población : Pacientes hospitalizados con COVID-19 severo

Intervención : Remdesivir

Comparación: Placebo

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados * (95% CI)		Efecto relativo (95% CI)	Nº de participantes (Estudios)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con Placebo	Riesgo con Remdesivir				
Mortalidad (28 días)	128 por 1000	140 por 1000 (69 a 279)	RR 1.09 (0.54 a 2.18)	236 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado)) ¹	⊕⊕○○ BAJA ^a	Remdesivir podría no ofrecer beneficios respecto a la mortalidad a los 28 días, en pacientes con COVID-19 severo
Mortalidad (14 días)	102 por 1000	70 por 1000 (41 a 122)	RR 0.69 (0.40 a 1.20)	1295 (2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs]) ²	⊕⊕⊕○ MODERADO ^b	Remdesivir probablemente no disminuyen la mortalidad, medida a los 14 días, en pacientes con COVID-19 severo
Tiempo hasta la mejoría clínica/recuperación evaluado con : Escala ordinal de 6 y 8 puntos	Se utilizaron diferentes definiciones entre los estudios. y los resultados fueron divergentes: <ul style="list-style-type: none"> Wang et al., no identificó diferencias significativas entre los grupos ((HR: 1,23; IC95%: 0,87 a 1,75) Beigel et al. reportó que Remdesivir, en comparación a placebo redujo el tiempo hasta la recuperación alcanzando significancia estadística (mediana de 11 días vs 15 días, razón de tasas de recuperación de 1,32; IC del 95%, 1,12 a 1,55; p<0,001). 			(2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs]) ^{1,3}	-	La evidencia es limitada respecto a este desenlace. Ambos estudios presentan resultados divergentes.

Remdesivir comparado con Placebo para el tratamiento de pacientes hospitalizados con COVID-19

Paciente o población : Pacientes hospitalizados con COVID-19 severo

Intervención : Remdesivir

Comparación: Placebo

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados * (95% CI)		Efecto relativo (95% CI)	Nº de participantes (Estudios)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con Placebo	Riesgo con Remdesivir				
Duración de la Ventilación mecánica invasiva	01 EC, 236 pacientes. No se encontró diferencia entre los grupos: <ul style="list-style-type: none"> 7 días (4 a 16) vs 15.5 días (6 a 21). Diferencia de -4 días (-14 a 2) 			236 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado)) ¹	⊕⊕○○ BAJA ^a	Remdesivir podría no disminuir la duración de la ventilación mecánica invasiva en pacientes con COVID-19 severo
Duración del soporte de oxígeno	01 EC, 236 pacientes. No se encontró diferencia entre los grupos: <ul style="list-style-type: none"> 19 días (11 a 30) vs 21 días (14 a 30.5). Diferencia de -2 días (-6 a 1) 			236 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado)) ¹	⊕⊕○○ BAJA ^a	Remdesivir podría no disminuir la duración del soporte de oxígeno en pacientes con COVID-19 severo
Duración de la hospitalización	01 EC, 236 pacientes. No se encontró diferencia entre los grupos: <ul style="list-style-type: none"> 25 días (16 a 38) vs 24 días (18 a 36). Diferencia: 1 día; IC95%: - 4 a 4) 			236 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado)) ¹	⊕⊕○○ BAJA ^a	Remdesivir podría no disminuir el tiempo de hospitalización en pacientes con COVID-19 severo
Eventos adversos	641 por 1000	660 por 1000 (538 a 808)	RR 1.03 (0.84 a 1.26)	233 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado)) ¹	⊕⊕○○ BAJA ^a	Remdesivir podría no incrementar la frecuencia de eventos adversos en pacientes con COVID-19 severo
Eventos adversos serios	256 por 1000	197 por 1000 (162 a 241)	RR 0.77 (0.63 a 0.94)	233 (2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs]) ²	⊕⊕⊕○ MODERADO ^c	Remdesivir probablemente disminuye la frecuencia de eventos adversos serios en pacientes con COVID-19 severo

Remdesivir comparado con Placebo para el tratamiento de pacientes hospitalizados con COVID-19

Paciente o población : Pacientes hospitalizados con COVID-19 severo

Intervención : Remdesivir

Comparación: Placebo

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados * (95% CI)		Efecto relativo (95% CI)	Nº de participantes (Estudios)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con Placebo	Riesgo con Remdesivir				
Eventos adversos de grado 3 o 4	305 por 1000	262 por 1000 (220 a 311)	RR 0.86 (0.72 a 1.02)	1296 (2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs]) ²	⊕⊕⊕○ MODERADO ^d	Remdesivir probablemente no aumenta la frecuencia de eventos adversos de grado 3 o 4 en pacientes con COVID-19 severo
Discontinuación del tratamiento por eventos adversos	67 por 1000	86 por 1000 (39 a 191)	RR 1.29 (0.58 a 2.86)	1296 (2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs]) ^{1,3}	⊕⊕○○ BAJA ^{b,e}	Remdesivir podría no aumentar la discontinuación del tratamiento por eventos adversos en pacientes con COVID-19 severo

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el **efecto relativo** de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

CI: Intervalo de confianza ; **RR:** Razón de riesgo; **HR:** Razón de riesgos instantáneos

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

Explicaciones

a. El EC fue terminado anticipadamente, no se completó el número de eventos requerido y la potencia estadística en base a los datos es del 58%. IC 95% es amplio incluye desde un efecto benéfico hasta daño

b. IC 95% amplio incluye desde un efecto benéfico hasta daño

c. Pequeño número de eventos

d. El límite superior del IC 95% cruza el valor nulo

e. Heterogeneidad, I² = 54%

Referencias

1. Wang, Yeming, Zhang, Dingyu, Du, Guanhua, Du, Ronghui, Zhao, Jianping, Jin, Yang, Fu, Shouzhi, Gao, Ling, Cheng, Zhenshun, Lu, Qiaofa, Hu, Yi, Luo, Guangwei, Wang, Ke, Lu, Yang, Li, Huadong, Wang, Shuzhen, Ruan, Shunan, Yang, Chengqing, Mei, Chunlin, Wang, Yi, Ding, Dan, Wu, Feng, Tang, Xin, Ye, Xianzhi, Ye, Yingchun, Liu, Bing, Yang, Jie, Yin, Wen, Wang, Aili, Fan, Guohui, Zhou, Fei, Liu, Zhibo, Gu, Xiaoying, Xu, Jiuyang, Shang, Lianhan, Zhang, Yi, Cao, Lianjun, Guo, Tingting, Wan, Yan, Qin, Hong, Jiang, Yushen, Jaki, Thomas, Hayden, Frederick G., Horby, Peter W., Cao, Bin, Wang, Chen. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. 2020.
2. Riera, Rachel, Pacheco, Rafael L, Latorraca, Carolina Oliveira Cruz, Fontes, Luis Eduardo, Martimbianco, Ana Luiza Cabrera. Remdesivir para infecção por SARS-CoV-2 (COVID-19). Revisão sistemática. 2020.
3. Beigel, John H., Tomashek, Kay M., Dodd, Lori E., Mehta, Aneesh K., Zingman, Barry S., Kalil, Andre C., Hohmann, Elizabeth, Chu, Helen Y., Luetkemeyer, Annie, Kline, Susan. Remdesivir for the treatment of Covid-19—preliminary report. 2020.