



Universidad de Valladolid



Universidad de Valladolid

Facultad de
Ciencias de la Salud
de Soria

GRADO EN ENFERMERÍA

Trabajo Fin de Grado

**EFFECTIVIDAD DEL REMDESIVIR EN PACIENTES HOSPITALIZADOS
POR COVID-19. REVISIÓN SISTEMÁTICA**

Juan Lorenzo Sanz

Tutelado por: Dr. Diego Fernández Lázaro

Cotutelado por: Nerea Sánchez Serrano

Soria, 25 de mayo de 2021

“Le debo mi éxito a esto: nunca di ni acepté una excusa”, Florence Nightingale

RESUMEN

Introducción. La pandemia originada por el coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo sigue avanzando y a la espera de que la población mundial sea vacunada se han reutilizado diversos fármacos para combatir la enfermedad. El remdesivir es un fármaco que ejerce actividad contra otros virus y su eficacia está siendo probada mediante varios ensayos clínicos.

Objetivo. Analizar críticamente los ensayos clínicos publicados sobre el uso del Remdesivir en pacientes hospitalizados por la enfermedad del coronavirus de 2019.

Material y métodos. Revisión sistemática, basada en las guías PRISMA, realizando una búsqueda estructurada en las bases Medline, SciELO y Cochrane Library Plus. Se incluyeron publicaciones del 2020 hasta mayo del 2021. La calidad metodológica de los artículos se evaluó mediante el formulario de revisión crítica de McMaster.

Resultados y discusión. A partir de los cinco artículos seleccionados, se han descrito los beneficios que aporta sobre las variables clínicas de los pacientes hospitalizados la terapia con remdesivir, en los que destaca la disminución del tiempo de recuperación, mejora de los signos clínicos, incidencia menor de requerimiento de oxígeno y disminución de la mortalidad.

Conclusión. El remdesivir se muestra como un potencial tratamiento para pacientes infectados por coronavirus tipo 2 mejorando el curso de la enfermedad.

Palabras clave. Antiviral, COVID-19, Hospitalizado, Remdesivir.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1 ETIOLOGÍA	1
1.2 TRANSMISIÓN	1
1.3 SÍNTOMAS	1
1.4 DIAGNÓSTICO	2
1.5 TRATAMIENTO	2
1.5.1 Fármacos antivirales	3
1.5.2 Fármacos con capacidad contra SARS-CoV-2	4
1.5.3 Fármacos antiinflamatorios	5
1.5.4 Fármacos inmunomoduladores	5
1.5.5 Antitrombóticos	5
1.5.6 Otros	5
2. JUSTIFICACIÓN	6
3. OBJETIVOS	6
4. MATERIAL Y MÉTODOS	7
4.1 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	7
4.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	7
4.3 EVALUACIÓN DE LA CALIDAD METODOLÓGICA	9
5. RESULTADOS	9
5.1 SELECCIÓN DE ESTUDIOS	9
5.2 RESULTADOS MEDIDOS	10
6. DISCUSIÓN	16
6.1 Población diana	16
6.2 Diseño de los estudios	17
6.3 Resultados clínicos del tratamiento con remdesivir	17
6.4 Efectos adversos	19
6.5 Limitaciones de los estudios	19
6.6 Papel de la enfermería	19
7. CONCLUSIONES	20
8. BIBLIOGRAFÍA	20
9. ANEXOS	XXIII

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Principales propuestas de fármacos contra el virus SARS-CoV-2.....	2
Tabla 2. Bases de datos y palabras clave empleadas en cada una de ellas.....	8
Tabla 3. Evaluación de la calidad metodológica.....	9
Tabla 4. Resumen de los estudios de esta revisión que investigan la efectividad del remdesivir en pacientes hospitalizados por COVID-19.....	11
Tabla 5. Características de los participantes e intervenciones en los estudios incluidos en la revisión.....	15
Tabla 6. Principales efectos adversos valorados y diferencia entre ambos grupos.....	15

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Mecanismo de acción de algunos de los fármacos antivirales contra el virus SARS-CoV-2.....	4
Figura 2 Curso de la enfermedad por SARS-CoV-2 y los fármacos recomendados para cada fase.....	6
Figura 3. Selección de los estudios.....	10

LISTADO DE ABREVIATURAS (ORDENADO ALFABÉTICAMENTE)

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

ARN: Ácido ribonucleico.

CAR-T: Receptor de antígeno quimérico.

COVID-19: Enfermedad por coronavirus de 2019.

DeCS: Descriptores en Ciencias de la Salud.

ECA2: Enzima convertidora de angiotensina 2.

ECMO: Oxigenación por membrana extracorpórea.

IDSA: Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América.

IgG: Inmunoglobulinas G.

IgM: Inmunoglobulinas M.

IL-1 α : Interleucina-1 alfa.

IL-1 β : Interleucina-1 beta.

IL-6: Interleucina 6.

mg: Miligramo.

NAAT: Prueba de amplificación de los ácidos nucleicos.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

PCR: Proteína C reactiva.

PRISMA: *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses*.

RT-PCR: Reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa.

SARS-CoV-2: Coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo.

SDRA: Síndrome de distrés respiratorio agudo.

1. INTRODUCCIÓN

En diciembre de 2019 se detectó en Wuhan, China, una nueva enfermedad infecciosa caracterizada por producir neumonía viral. La Organización Mundial de la Salud (OMS) nombró el 12 de febrero de 2020 a dicha enfermedad como coronavirus 2019 (COVID-19), causada por el virus SARS-CoV-2 y fue declarada pandemia mundial el 12 de marzo de 2020 (1).

1.1 ETIOLOGÍA

La familia CoV son un gran grupo de virus de ARN monocatenario que se aíslan en los animales y se han convertido en los principales causantes de los brotes de enfermedades respiratorias, como ocurrió en 2002 con el brote de SARS-CoV-1 originado en China o en 2012 con el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV). Se han identificado 7 CoV capaces de infectar a los humanos. Estos virus zoonóticos son causantes de enfermedades leves como el resfriado común o infecciones respiratorias del tracto superior, pero también graves producidas por el SARS-CoV y MERS-CoV; con una tasa de mortalidad superior al 10 % y 35% respectivamente, a los que ahora se ha unido el SARS-CoV-2 (2).

1.2 TRANSMISIÓN

La principal vía de transmisión de los CoV se realiza a través de gotitas respiratorias, aunque también se transmite mediante aerosoles, contacto directo con superficies y ruta fecal-oral. El virus SARS-CoV-2 tiene una tasa de replicación más alta que otros virus de su misma familia como el SARS-1 o MERS en tracto respiratorio superior e inferior, además, se ha comprobado la capacidad del virus del COVID-19 para propagarse en la fase asintomática de la enfermedad, comenzando su reproducción en la garganta, a diferencia de otros virus de su familia (3). Esta alta capacidad de transmisión entre personas hace que a 2 de abril de 2021 haya infectado a más de 130 millones de personas en todo el mundo y se hayan registrado más de 2,8 millones de muertes. En España, las cifras superan los 3 millones de contagios y 70 mil fallecidos (4).

1.3 SÍNTOMAS

Sus principales síntomas son: fiebre, tos, dificultad respiratoria y dolor muscular. En la mayoría de casos, la muerte es producida por insuficiencia respiratoria, fallo multiorgánico o shock séptico (5). La media de aparición de los síntomas es de 5 días y también se incluyen síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos y diarrea) en casi el 40% de los pacientes, síntomas neurológicos, afecciones cutáneas, enfermedad hipercoagulable, ageusia y anosmia (6,7). Tras realizar un examen radiológico, es común presentar neumonía, ésta se manifiesta con anomalías en la imagen de tomografía computarizada de tórax incluso en pacientes asintomáticos; el examen demuestra opacidades bilaterales difusas en vidrio deslustrado, subpleurales, con broncogramas aéreos, márgenes mal delimitados, predominante en lóbulo inferior derecho, que progresan o coexisten durante 1 a 3 semanas y desaparecen gradualmente en caso de mejoría clínica (8). Uno de los factores de la infección característico de casos graves de COVID-19, y principal mecanismo desencadenante de la morbilidad por SARS-CoV y MERS-CoV, es la liberación masiva de citocinas proinflamatorias, conocido como tormenta de citocinas, especialmente de interleucina 6 (IL-6) (9). La enfermedad tiene mayor mortalidad en adultos hombres de avanzada edad y en aquellos con antecedentes crónicos existentes; principalmente, enfermedades cardiovasculares, hipertensión arterial, enfermedad renal crónica, enfermedad respiratoria crónica, inmunosupresión, diabetes u obesidad (10,11). Se ha demostrado que la enfermedad produce además un aumento de la proteína C reactiva (PCR), factor característico

de deterioro en la respuesta inmune, traducida en linfopenia, la cual se convierte en factor de riesgo en pacientes de edad avanzada con enfermedades crónicas existentes debido a su deficiencia inmunológica. En niños, la enfermedad cursa de forma leve o asintomática y a las mujeres embarazadas la enfermedad afecta con menos severidad (12).

1.4 DIAGNÓSTICO

La prueba de diagnóstico de elección es la prueba de amplificación de los ácidos nucleicos (NAAT), que mediante la reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa en tiempo real (RT-PCR) detecta el ARN del SARS-CoV-2 obtenido en muestras de vías aéreas superiores mediante hisopos nasofaríngeos u orofaríngeos. Para el diagnóstico de la enfermedad en fase sintomática temprana o asintomática, la muestra de vías superiores es la recomendada y debe ser realizada por personal sanitario. Las muestras de vías aéreas inferiores (esputo) tienen mayor carga viral y deben realizarse en casos de sospecha clínica pero que las muestras de vías superiores hayan dado negativo o en el curso posterior de la enfermedad. También, la presencia del ARN viral en heces posibilita la recogida de muestras fecales mediante hisopo anal. La prueba de detección de antígenos que detecta las proteínas virales de las vías respiratorias se utiliza para un diagnóstico rápido de la enfermedad de entre 15 y 30 minutos. Ofrece una forma rápida, económica y sencilla de detección de la enfermedad a cambio de una sensibilidad en torno al 56%, aunque los falsos positivos son menores al 3%. La detección de inmunoglobulinas G (IgG) e inmunoglobulinas M (IgM) no es la prueba de elección para el diagnóstico temprano de la enfermedad ya que es poco probable que sean concluyentes los primeros días o semanas de la enfermedad, su uso se centra en cuantificar el número de anticuerpos durante el transcurso de la infección (13).

1.5 TRATAMIENTO

A pesar de haber sido descubierto hace más de un año, no existe un tratamiento específico para combatir el virus SARS-CoV-2. Desde que empezó la pandemia, se han utilizado diversos fármacos empleados para combatir otras enfermedades junto con medidas de apoyo estándar. En la siguiente tabla se exponen algunos de los tratamientos propuestos para combatir el virus, clasificados según su finalidad.

Tabla 1. Principales propuestas de fármacos contra el virus SARS-CoV-2. Tabla de elaboración propia.

ANTIVIRALES	Lopinavir/ritonavir Remdesivir Favipiravir Umifenovir
FÁRMACOS CON EFECTO CONTRA SARS-CoV-2	Antipalúdicos Cloroquina e hidroxicloroquina Citocinas Interferón-β 1b
ANTIINFLAMATORIOS	Corticoesteroides Metilprednisolona Hidrocortisona Dexametasona

Tabla 1(continuación). Principales propuestas de fármacos contra el virus SARS-CoV-2.
Tabla de elaboración propia.

INMUNOMODULADORES	Tocilizumab Anakinra Sarilumab Ruxolitinib Siltuximab
PROFILAXIS ANTITROMBÓTICA	Heparina de bajo peso molecular
ANTIBIÓTICOS	Azitromicina Amoxicilina Amoxicilina/ácido clavulánico
OTROS	Plasma convaleciente Hiperinmunoglobulina Vitamina C y D Colchicina Antipiréticos

1.5.1 Fármacos antivirales

Ya que no existe un fármaco antiviral específico contra el COVID-19, y tardaría años en desarrollarse, se han reutilizado varios de estos medicamentos de los cuales ciertos ensayos clínicos han arrojado resultados prometedores (14).

El remdesivir es un análogo de nucleósido que actúa inhibiendo el ARN de la polimerasa viral. Este se activa tras ser metabolizado y se une a la enzima RdRp, encargada de la replicación de ARN viral, impidiéndola (figura 1). Muestra eficacia *in vitro* con los virus de la familia CoV y fue desarrollado para combatir el virus del Ébola (15). En febrero de 2020 se iniciaron los estudios fase III y los buenos resultados favorecieron que a principios de mayo fuera autorizado su uso como fármaco de emergencia en los Estados Unidos. Taiwán fue el primer país en aprobarlo condicionalmente a finales de mayo de 2020, al que siguieron países de todo el mundo y la Unión Europea. Se administra por vía intravenosa, con una dosis inicial de 200 mg el día 1 de tratamiento, seguida de 100 mg diarios durante mínimo 5 días y no más de 10. Generalmente su tolerancia es buena, aunque deben tenerse en cuenta la función renal y hepática del paciente previa a la administración, también, está desaconsejada la coadministración con cloroquina e hidroxicloroquina para combatir el COVID-19 (16).

Lopinavir es un inhibidor del aspartato proteasa del virus, empleado para tratar la infección por VIH, que es combinado con ritonavir para aumentar su vida media plasmática y que tienen actividad *in vitro* frente al SARS-CoV-1 (17). Estudios han demostrado su eficacia tras ser combinado con otros fármacos, sin embargo, la eficacia del lopinavir/ritonavir administrado como único fármaco no ha sido evidenciada (18).

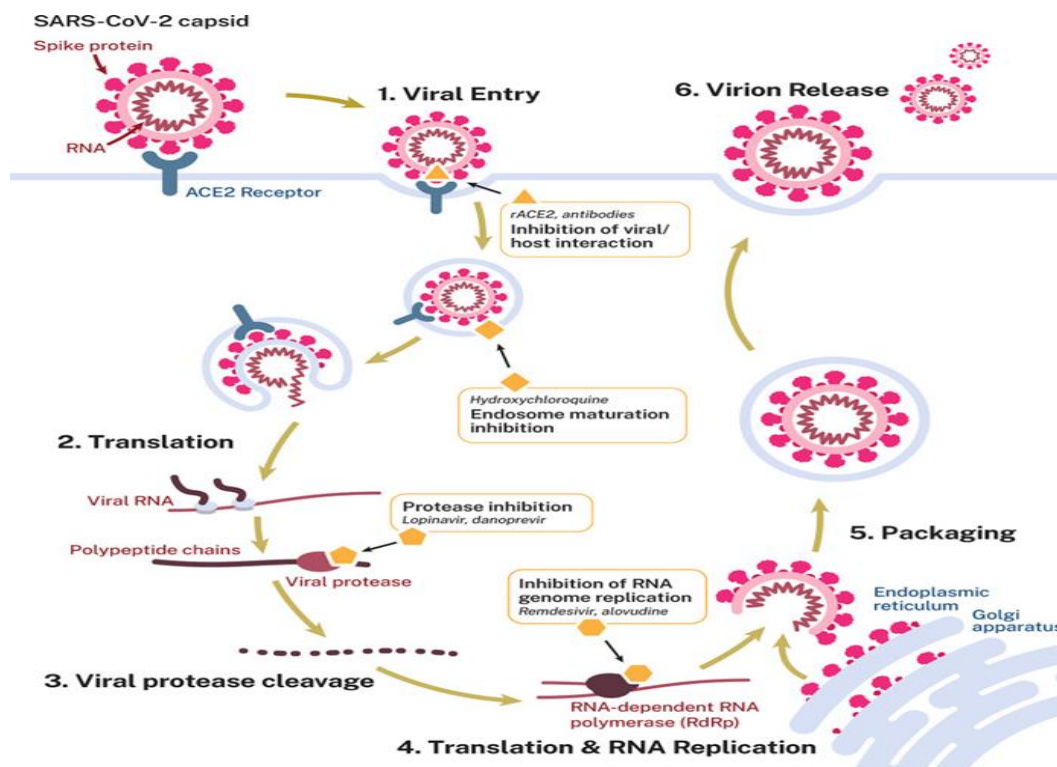


Figura 1. Mecanismo de acción de algunos de los fármacos antivirales contra el virus SARS-CoV-2. Figura obtenida de Eastman et al. (19). Leyenda del ciclo vital de virus SARS-CoV-2. 1: entrada del virus en la célula mediante la unión de la proteína s del virus al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2); 2: liberación del genoma viral y su traducción a poliproteínas de replicasa viral; 3: escisión de la cadena mediante la proteasa viral; 4: traslación y replicación del ARN viral mediado por la proteína RdRp; 5: ensamblaje de la nueva molécula; 6: liberación del virus.

1.5.2 Fármacos con capacidad contra SARS-CoV-2

Son un grupo de fármacos de origen no antiviral pero que ejercen efecto contra éstos.

El interferón- β 1b es una citocina empleada para tratar la esclerosis múltiple que ha demostrado efecto antiviral *in vitro* frente al MERS-CoV y SARS-CoV-1, además de disminuir la mortalidad en pacientes infectados por SARS-CoV-1 administrado de forma combinada con lopinavir/ritonavir. Los ensayos realizados con este medicamento no parecen arrojar resultados favorecedores frente al COVID-19; sin embargo, las investigaciones se centran en adoptar su uso ambulatorio administrándolo mediante nebulizaciones y en la fase inicial de la enfermedad, ya que su efecto proinflamatorio sería contraproducente en fases avanzadas de la enfermedad (20).

La cloroquina es un fármaco antipalúdico; empleado para tratar la malaria, artritis reumatoide y lupus eritematoso. La hidroxicloroquina es un derivado de la cloroquina que produce menos efectos secundarios con mayor efectividad. Tienen actividad antiviral pero su mecanismo de acción es incierto. Entre las hipótesis se encuentran la inhibición de la liberación del virus en la célula huésped, actuar en el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2), evitando así su unión a una de sus células diana o la inhibición de la fosforilación de la proteína quinasa p38, necesitada por el virus para replicarse. Fue uno de los primeros fármacos en emplearse contra la infección por COVID-19 y algunos países continúan empleándolo en

pacientes hospitalizados, pero los estudios realizados demuestran una efectividad incierta frente al SARS-CoV-2 (21).

1.5.3 Fármacos antiinflamatorios

Los corticoesteroides están siendo ampliamente utilizados en casos de infección grave por COVID-19. Se ha demostrado que su efecto antiinflamatorio reduce la mortalidad en pacientes con Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA) así como en pacientes ventilados. A pesar de que el uso de corticoides aumenta el tiempo de eliminación viral por el efecto inmunosupresor que provocan, su uso es beneficioso para combatir la inflamación producida por la tormenta de citocinas, propia de las fases intermedias y avanzadas de la enfermedad; por esto, se desaconseja su uso en una fase temprana o leve de la infección. Los fármacos más empleados son la metilprednisolona en dosis elevadas, dosis que se reduce gradualmente, y la dexametasona (22,23).

1.5.4 Fármacos inmunomoduladores

La tormenta de citocinas parece ser una de las causas principales de muerte por COVID-19. Se han detectado niveles muy elevados de citocinas IL-1, IL-2, IL-6 e IL-8; niveles que son pronosticadores del curso y gravedad de la enfermedad. La IL-6 es un factor clave en la inflamación pulmonar que produce la infección. Para contrarrestarla, se está empleando el tocilizumab, un anticuerpo monoclonal antagonista del receptor de IL-6 y que ha obtenido resultados favorables en varios estudios. Se utiliza comúnmente como tratamiento para la artritis reumatoide o como terapia para el síndrome de liberación de citocinas de células T de receptor de antígeno quimérico (CAR-T). El Ministerio de Sanidad español recomienda su administración en las fases de la enfermedad en las que sea más probable frenar la liberación de citocinas inflamatorias (24).

Otro de los fármacos de este grupo que está siendo empleado y ha mostrado resultados favorables mejorando el estado clínico en pacientes con SDRA grave e hiperinflamación pulmonar es el anakinra. Dicho fármaco es un antagonista del receptor de IL-1 recombinante, que bloquea la actividad de las citocinas IL-1 α e IL-1 β , propias de la anteriormente mencionada tormenta de citocinas y que es usado en trastornos autoinflamatorios (25).

1.5.5 Antitrombóticos

Una de las manifestaciones clínicas del COVID-19 es la coagulopatía que genera un estado protrombótico, causado por la lesión del endotelio de los vasos sanguíneos, ya sea por efecto directo del virus sobre las células endoteliales o por la exagerada respuesta inmune durante el SDRA. Como profilaxis, se recomienda el uso de heparina de bajo peso molecular con el fin de reducir el riesgo de embolismo pulmonar y trombosis venosa profunda (26).

1.5.6 Otros

Transfusión de plasma convaleciente: terapia que se lleva a cabo mediante la transfusión de plasma sanguíneo extraído de un paciente recuperado a otro que cursa la enfermedad. Terapéutica que ya se utilizó con éxito durante los brotes de SARS-CoV y MERS-CoV. Actualmente, series de casos han demostrado que la infusión de dosis altas de plasma convaleciente en pacientes con COVID-19 grave disminuye rápidamente la carga viral y mejora el estado clínico de los pacientes (27).

Antibióticos: su uso sólo es recomendado en caso de sobreinfección bacteriana y se deben seguir las recomendaciones para adultos y patrón de resistencia. Comúnmente se emplea amoxicilina

o amoxicilina/clavulánico en ambiente extrahospitalario (28). La azitromicina, que además posee actividad antiinflamatoria del tejido pulmonar, ha sido administrada en pacientes hospitalizados en combinación con fármacos antivirales (29).

En la figura que se muestra a continuación, se exponen las fases evolutivas de la enfermedad y algunos de los fármacos de propuestos para cada estado (figura 2).

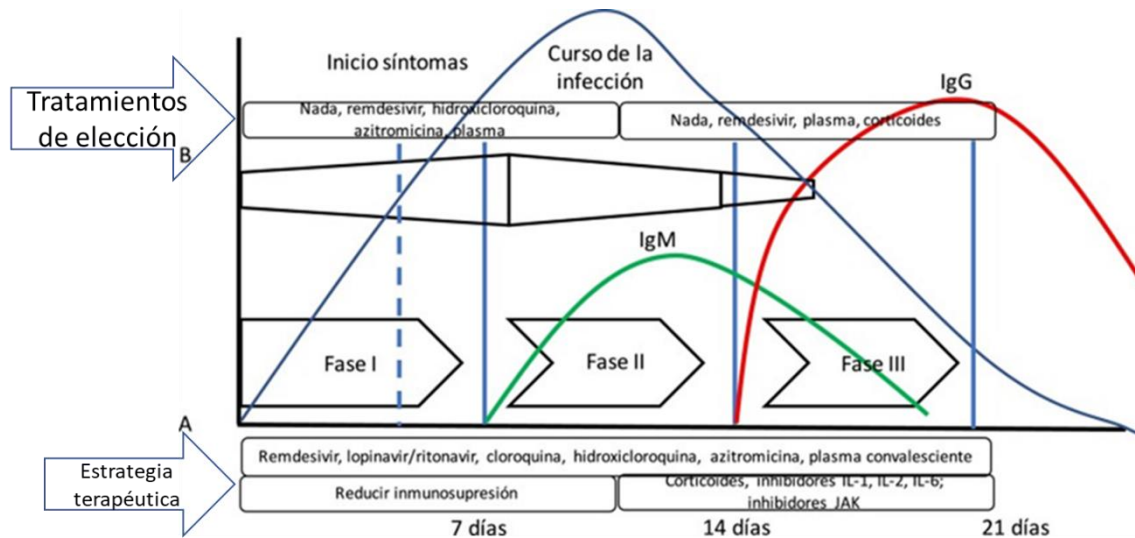


Figura 2: Curso de la enfermedad por SARS-CoV-2 y los fármacos recomendados para cada fase. Figura obtenida del texto de Díaz et al. (24).

2. JUSTIFICACIÓN

El COVID-19 se ha convertido en un problema de salud pública mundial que ha impactado enormemente a nivel social, de salud y económico. Las muertes producidas, la falta de recursos, de personal sanitario y la destrucción económica hacen que la prioridad de las naciones sea vacunar a la población lo antes posible. Sin embargo, la pandemia avanza y aún no existe un fármaco que muestre una eficacia elevada frente al SARS-CoV-2. La elección de este tema se debe por tanto a la necesidad de conocer la efectividad de una de las terapias farmacológicas que más se ha utilizado y de la que se tenían muchas esperanzas al comienzo de su uso. La pandemia ha demostrado una constante evolución y los profesionales de enfermería se han convertido en la primera línea de batalla para combatirla. Por ello, realizar investigaciones sobre los nuevos avances frente al COVID-19 y actualizar los conocimientos sobre sus tratamientos va a favorecer que el personal de enfermería, actuando de forma multidisciplinar con el resto de personal sanitario, ofrezca una respuesta adecuada.

3. OBJETIVOS

a. Objetivo general

1. Analizar críticamente la literatura existente sobre la efectividad del remdesivir en pacientes hospitalizados por COVID-19.

b. Objetivos específicos

1. Evaluar los efectos potenciales del remdesivir en pacientes hospitalizados por COVID-19.
2. Analizar la mortalidad, mejora clínica, tiempo de recuperación y requerimiento de oxígeno en pacientes que reciben remdesivir.

3. Determinar la vía, dosis y duración del tratamiento más adecuado para el remdesivir y sus efectos adversos.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Esta revisión sistemática se llevó a cabo siguiendo las pautas metodológicas específicas *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses* (PRISMA)(30), así como siguiendo el modelo de preguntas PICOS para la definición de los criterios de inclusión: P(población): “pacientes infectados por COVID-19”, I(intervención): “tratamiento con remdesivir en pacientes hospitalizados”, C (comparación): “mismas condiciones recibiendo tratamiento antiviral frente a un grupo control”, O (outcomes): “efecto sobre la mortalidad, estado clínico, tiempo de recuperación y requerimiento de oxígeno de la terapia con remdesivir”, S (diseño del estudio): “diseño aleatorizado o no, con o sin placebo.”

Se realizó una búsqueda en las bases de datos electrónicas; Medline (PubMed), SciELO y Cochrane Library. Para ello, se utilizaron varios términos de búsqueda, incluyendo Descriptores de Ciencias de la Salud (DeCS) y conceptos clave relacionados con el tema: Remdesivir, Coronavirus, COVID-19, *Hospitalized* (Hospitalizado), *antiviral* (antiviral), *coronavirus infection* (infección por coronavirus) y *phase 3 clinical trial* (ensayo clínico fase 3). Se utilizó el operador booleano *AND* como nexo entre los términos utilizados. Con tal de reducir el contenido de la búsqueda y obtener una bibliografía reciente sobre el tema, se aplicó una restricción de búsqueda en las publicaciones para que fueran del año 2020 en adelante.

4.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Para los artículos obtenidos se aplicaron los siguientes criterios de inclusión con la finalidad de escoger los más adecuados: 1) Representar un estudio bien diseñado; 2) Personas mayores de 18 años; 3) Pacientes hospitalizados y positivos en COVID-19; 4) Ensayos clínicos fase III; 5) Estudios controlados con placebo o con el cuidado estándar de atención del momento; 6) Todos los idiomas.

Respecto a los criterios de exclusión aplicados fueron: 1) Publicaciones no relacionadas con el remdesivir; 2) Sujetos no humanos; 3) Pacientes no hospitalizados; 4) Revisiones bibliográficas, sistemáticas, y o editoriales; 5) Publicaciones anteriores al 2020.

Tabla 2. Bases de datos y palabras clave empleadas en cada una de ellas.

TÉRMINO DE BÚSQUEDA	Nº DE ARTÍCULOS TRAS APLICAR FILTROS			Nº DE ARTÍCULOS TRAS LEER EL TÍTULO			Nº DE ARTÍCULOS TRAS LEER EL ABSTRACT			Nº DE ARTÍCULOS ESCOGIDOS		
	PubMed	Cochrane	Scielo	PubMed	Cochrane	Scielo	PubMed	Cochrane	Scielo	PubMed	Cochrane	Scielo
Remdesivir AND COVID-19 AND hospitalized	8	79	0	7	7	0	3	4	0	3	2	0
Coronavirus AND remdesivir	8	78	7	1	4	2	0	1	0	0	0	0
Antiviral AND coronavirus infection	74	272	11	6	3	1	0	1	0	0	0	0
Remdesivir AND phase 3 clinical trial	12	22	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0

4.3 EVALUACIÓN DE LA CALIDAD METODOLÓGICA

Se empleó el Formulario de Revisión Crítica de McMaster para estudios cuantitativos (31), con la intención de medir la calidad metodológica de las publicaciones escogidas. Esta evaluación fue realizada para comparar la calidad de cada uno de estos estudios y conocer la puntuación conjunta de las publicaciones. La valoración se llevó a cabo mediante un formulario (tabla3) que componen 16 ítems y que responden a las siguientes cuestiones: exposición clara del propósito del estudio (ítem 1), literatura relevante (ítem 2), diseño del estudio apropiado (ítem 3), descripción de la muestra y tamaño de esta (ítems 4 y 5), obtención de consentimiento informado (ítem 6), instrumentos de medición confiables y válidos (ítems 7 y 8), descripción detallada de la intervención (ítem 9), significado de los resultados (ítem 10), análisis de los resultados (ítem 11), importancia clínica (ítem 12), informe de abandonos (ítem 13), conclusiones apropiadas (ítem 14), implicaciones prácticas (ítem 15), limitaciones o sesgos (ítem 16). Las 16 cuestiones se responden “Sí= 1 punto” o “NO= 0 puntos”. Las puntuaciones se dividen en 5 categorías: calidad metodológica pobre (≤ 8); calidad metodológica aceptable (de 9 a 10 puntos); calidad metodológica buena (de 11 a 12 puntos); calidad metodológica muy buena (de 13 a 14 puntos); calidad metodológica excelente (≥ 15 puntos).

La calidad metodológica de los estudios evaluados mediante el formulario McMaster (31) obtuvo puntuaciones entre 11 y 14 puntos, representando una calidad mínima de 68,75% y máxima de 87% (tabla3). De los 5 estudios, 3 alcanzaron una calidad “muy buena” y 2 “buena”. No se excluyeron artículos por no alcanzar el umbral mínimo.

Tabla 3. Evaluación de la calidad metodológica.

Referencia	Ítems																T	%	CM
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16			
Beigel et al. (32) 2020	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	0	14	87.5	MB
Wang et al.(33) 2020	1	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	14	87.5	MB
Pan et al. (34) 2020	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	0	1	0	1	0	0	11	68.75	B
Kalligeros et al. (35)2020	1	1	0	1	1	1	1	1	1	0	1	0	1	1	1	0	12	75	B
Spinner et al.(36)2020	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	0	1	1	0	1	13	81.25	MB
Total	5	5	3	4	4	5	5	5	5	3	4	3	3	5	3	2			

(T) total de ítems cumplidos;(1) Criterio cumplido; (0) Criterio no cumplido; (CM) Calidad metodológica.

5. RESULTADOS

5.1 SELECCIÓN DE ESTUDIOS

La búsqueda proporcionó 571 artículos publicados a partir del 2020. Después de la eliminación de duplicados (n=175) se seleccionaron 396 para la revisión por título y resumen. Se

excluyeron 121 artículos por no estar relacionados con el tema de búsqueda o no cumplir con los criterios de inclusión. Se seleccionaron 9 artículos para ser evaluado a texto completo.

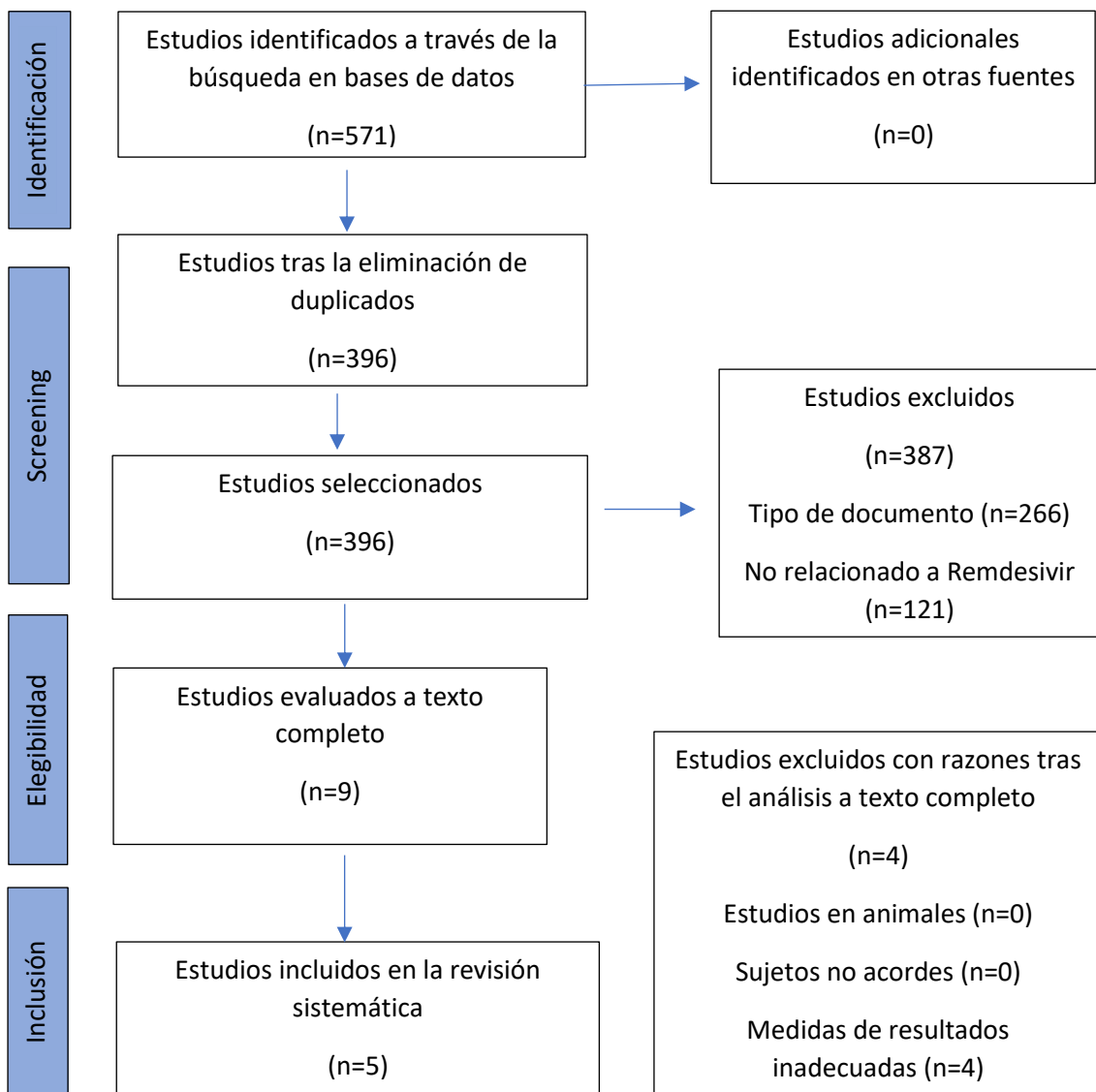


Figura 3. Selección de los estudios. Elaboración propia.

5.2 RESULTADOS MEDIDOS

La tabla 4 incluye información acerca de los datos sobre la fuente del estudio (incluyendo autores y año de publicación), la situación del paciente hospitalizado por COVID-19, características de los participantes, protocolo de intervención realizado por los autores, resultados y conclusiones finales. En la tabla 5 se desglosan las características de los pacientes y las intervenciones llevadas a cabo por los estudios. Los efectos adversos medidos en ambos grupos se desglosan en la tabla 6 donde se establece también la diferencia entre grupo remdesivir y su control.

Tabla 4. Resumen de los estudios de esta revisión que investigan la efectividad del remdesivir en pacientes hospitalizados por COVID-19.

Autores	Situación del paciente	Estudio	Intervención	Resultados	Conclusiones
Beigel et al. (32) 2020	N=1062 ♂ ♀ Edad:58,9 ± 15,0 GRDV:n=541(65,1% ♂ y 34,9% ♀) GC:n=521(63,7% ♂ y 36.3 ♀) N=159 (15,0%) enfermedad leve-moderada N=903 (85.0%) enfermedad grave. Procedencia: 79,8% Norteamérica, 15,3% Europa y 4,9% Asia.	Ensayo controlado con placebo, aleatorizado 1:1, doble ciego.	29 días de seguimiento. Administración de 200 mg IV de RDV el día 1 y 100 mg IV los días 2 a 10. Administración de mismo volumen de placebo en el GC. Todos recibieron atención de apoyo con el estándar de atención del hospital.	<p>↓ Mortalidad.</p> <p># Estado clínico a los 15 días.</p> <p>↓* Tiempo de recuperación.</p> <p>↓Tiempo de hospitalización.</p> <p>↓ N.º de días con O₂ complementario al inicio.</p> <p>↓ Incidencia de uso de oxígeno tras alta.</p> <p>↓ Incidencia de ventilación no invasiva u O₂ de alto flujo en pacientes que no la recibían al inicio del estudio.</p> <p>↓ Duración más corta de ventilación invasiva o ECMO.</p>	El RDV fue superior al placebo al acortar el tiempo de recuperación en adultos que fueron hospitalizados con COVID-19.

Autores	Situación del paciente	Estudio	Intervención	Resultados	Conclusiones
Wang et al. (33) 2020	N=236 ♂ ♀ GRDV: n=158 (56% ♂ y 44% ♀) Edad media: 66 (57-73) años. GC: n=78 (65% ♂ y 35% ♀) Edad media: 64 (53-70) años.	Ensayo controlado con placebo, aleatorizado 2:1, doble ciego.	28 días de seguimiento. Administración de 200 mg IV de RDV el día 1 y 100 mg IV los días 2 a 10. Mismo volumen de placebo durante 10 días en el GC.	↔ Mortalidad a 28 días. ↓ Tiempo de mejoría clínica en pacientes con síntomas de 10 días o menos. # Estado clínico en los días 14 y 28. ↓ Duración de la ventilación mecánica invasiva. ↔ Soporte de O ₂ ↔ Tiempo de hospitalización.	El RDV no produjo mejoras significativas respecto al GC pero sí numéricas. Una muestra más grande proporcionaría datos más diferenciales entre los dos grupos.

Autores	Situación del paciente	Estudio	Intervención	Resultados	Conclusiones
Pan et al. (34) 2020	N= 5451 ♂ ♀ <50 años: 35,09% De 50 a 69 años: 47,12% ≥70 años: 17,77% GRDV: n=2743 (62,19% ♂ y 37,81% ♀) GC: n=2708 (63,7% ♂ y 36,6% ♀)	Ensayo controlado con el estándar de atención disponible en momento y lugar del hospital. Aleatorizado 1:1	28 días de seguimiento. 200 mg IV el día 1 y 100 mg IV los días 2 a 10 en el grupo control.	↔ Muerte de los pacientes a los 28 días. ↔ Retraso de la ventilación. ↔ Tiempo de hospitalización.	El RDV no tiene un efecto sobre la progresión de la enfermedad importante.
Kalligeros et al. (35) 2020	N=224 ♂ ♀ Edad media: 59,00 (50,00-68,00) años. GRDV: n=99 (69,7% ♂ y 30,3% ♀) GC: n=125 (64,8% ♂ y 35,2% ♀) Raza: 36,3% blanco no hispano, 43,8% hispano, 13,4% afroamericano, 0,9% asiático.	Ensayo controlado con pacientes hospitalizados que recibieron el estándar de atención del momento. No aleatorizado.	28 días de seguimiento. Dosis inicial de 200 mg IV y 100 mg IV los días 2 a 10 en el grupo control.	↓ Muertes a los 28 días. ↔ Tiempo de mejoría clínica. ↔Tiempo de recuperación. ↔Tiempo de hospitalización.	Los pacientes que recibieron Remdesivir tuvieron una mortalidad hospitalaria por todas las causas más baja, aunque no significativa.

Autores	Situación del paciente	Estudio	Intervención	Resultados	Conclusiones
Spinner et al. (36) 2020	N=584 ♂ ♀ GRDV _{10 días} : n= 193 (61% ♂ y 39% ♀). Edad media 56 años. GRDV _{5 días} : n= 191 (60% ♂ y 40% ♀). Edad media 58 años. GC: n= 200 (63% ♂ y 37% ♀). Edad media 57 años.	Ensayo controlado con el estándar de atención del momento. Aleatorizado 1:1:1	Valoración del estado clínico a los 11 días (28 días de seguimiento total). Dosis inicial de 200 mg IV y 100 mg IV durante los 5 o 10 días siguientes.	GRDV _{10 DÍAS} : ↔ Estado clínico el día 11. GRDV _{5DÍAS} : #* Estado clínico el día 11. #* Estado clínico a los 14 días en ambos grupos. #* Estado clínico en GRDV _{10 días} a los 28 días. ↔ Muertes el día 28 en ambos grupos. ↔Tiempo de hospitalización en ambos grupos. ↔Duración de la oxigenoterapia en ambos grupos.	La efectividad del GRDV se muestra superior a los 5 días de tratamiento frente al tratamiento estándar.
Abreviaturas: GC: grupo control; GRDV: grupo remdesivir; RDV: remdesivir; ♂: hombre; ♀: mujer; IV: intravenoso; N: número; ↑: aumento; ↓: disminución; ↑*: aumento estadísticamente significativo; ↓*: disminución estadísticamente significativa; ↔: sin diferencia significativa; #: mejoría; #*: mejoría estadísticamente significativa.					

Tabla 5. Características de los participantes e intervenciones en los estudios incluidos en la revisión.

Severidad de la enfermedad	Grave	4 (32,33,34,35)
	Moderado	3 (32,34,36)
Edad media	≥65 años	1 (33)
	<65 años	4 (32,34,35,36)
Dosis usada	200 mg IV inicial y 100 mg IV mantenimiento	5 (32,33,34,35,36)
Momento de la administración	1 dosis diaria	5 (32,33,34,35,36)
Duración del tratamiento	10 días	5 (32,33,34,35,36)
	5 días	1 (36)

Tabla 6. Principales efectos adversos valorados y diferencia entre ambos grupos.

Ensayo	Principales efectos adversos	Diferencia frente a su control
Beigel et al. (32)	↓Filtrado glomerular ↓Nivel de hemoglobina ↓Nivel de linfocitos ↑Creatinina sanguínea Anemia Pirexia Hiperglucemia	Porcentaje total: similar en ambos grupos Efectos adversos graves: ligeramente menor en GRDV Efectos adversos leves: similar en ambos grupos
Wang et al. (33)	Estreñimiento Hipoalbuminemia Hipopotasemia Anemia ↑Bilirrubina Trombocitopenia	Porcentaje total: similar en ambos grupos Efectos adversos graves: ligeramente menor en GRDV
Pan et al. (34)	No valora	No valora
Kalligeros et al. (35)	↑Bilirrubina ↑Alanina aminotransferasa ↑Aspartato aminotransferasa Lesión renal aguda	No se produjo diferencia en el aumento del daño hepático y/o lesión renal aguda entre ambos grupos
Spinner et al. (36)	Náuseas Hipopotasemia Cefalea Diarrea ↑Alanina aminotransferasa ↑Aspartato aminotransferasa ↓Aclaramiento de creatinina	Porcentaje total: GRDV 5 días, pequeña disminución; GRDV 10 días, disminución significativamente estadística (47% frente 59%) Efectos adversos graves: menor en GRDV Efectos adversos leves: mayor en GRDV

Abreviaturas: ↑ aumento, ↓ descenso.

6. DISCUSIÓN

En la mayoría de los casos, la infección por COVID-19 cursa de forma aguda y el sistema inmunológico es capaz de eliminarla en pocos días. Sin embargo, aproximadamente el 15% de los pacientes desarrollará una enfermedad pulmonar grave que puede comprometer la vida. A la espera de que la población mundial sea vacunada, los medicamentos que disminuyen la replicación del virus pueden ayudar a salvar la vida de los pacientes más enfermos (14). Dado que no disponemos de un fármaco específico para combatir el COVID-19, se han reutilizado varios grupos de fármacos con indicaciones diferentes que podrían frenar el virus. El remdesivir ha sido uno de los antivirales más esperanzadores debido a su actividad eficaz *in vitro* y en animales. Sin embargo, la eficacia demostrada en los ensayos clínicos ante el SARS-CoV-2 ha sido muy cuestionada, eficacia que queremos evidenciar tras esta revisión (22,28).

El presente estudio tiene como objetivo revisar de forma sistemática los ensayos clínicos realizados para evaluar la efectividad del remdesivir frente a un grupo control. Se han obtenido 5 ensayos clínicos de los cuales los resultados podrían ser de gran interés para los profesionales sanitarios que trabajan día a día intentando evitar más muertes por la pandemia, así como para la comunidad científica que dirige sus esfuerzos en encontrar la terapia farmacológica más efectiva contra el virus.

En relación con estos estudios analizados, los principales resultados obtenidos son: i) el remdesivir es capaz de disminuir de forma significativamente estadística el tiempo de recuperación(32); ii) mejorar de forma significativamente estadística el estado clínico (36); iii) disminuir numéricamente la mortalidad (32,35); iv) disminuir el número de días con oxígeno complementario durante la hospitalización y tras el alta (32); v) acelerar el tiempo de mejoría (33); vi) disminuir numéricamente los días de duración de la ventilación mecánica invasiva (32,33).

Para comprender mejor los resultados de esta revisión, se va a dividir en los siguientes apartados:

6.1 Población diana

Los pacientes incluidos en esta revisión padecían infección por COVID-19 y estaban hospitalizados. En cuanto a la clínica de la enfermedad, se dividían en pacientes graves (2,4), moderados (5) o ambos (1,3). El estudio de Spinner et al. (36) fue el único estudio donde se excluyeron pacientes que requerían oxígeno complementario o con una saturación de oxígeno menor a 94% al comienzo del ensayo. Actualmente en España, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) recomienda el uso del remdesivir en pacientes que reciben oxigenoterapia, pero no autoriza la utilización del fármaco en pacientes que requieran ventilación mecánica u oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO)(37). El estado clínico de cada paciente al comienzo de la terapia repercute en la efectividad de esta, por lo que la administración en fases tempranas de la enfermedad podría proporcionar mayores beneficios (36).

Todos los estudios incluyen hombres y mujeres, siendo el porcentaje de hombres mayor en todos los grupos de remdesivir y placebo (32-36). Al mismo tiempo, se establece la edad media de los participantes, que es de aproximadamente 60 años. Este dato puede ser de gran relevancia en los resultados ya que la morbilidad de la enfermedad es mayor en las personas de edad avanzada según los primeros estudios realizados al comienzo de la pandemia (12).

6.2 Diseño de los estudios

Todos los estudios incluidos en esta revisión son controlados (32-36). De forma general, todos los pacientes de los estudios reciben tratamientos de soporte de atención hospitalaria y específicamente en el caso de Beigel et al. (32) y Wang et al. (33) reciben también placebo. 4 de los estudios (32-34,36) realizan aleatorización a fin de reducir sesgos, en cambio, el estudio realizado por Kalligeros et al. (35) no realizó aleatorización debido a la disponibilidad del fármaco. En los estudios controlados con placebo (32,33) se coadministraron otros agentes antivirales o con actividad contra el SARS-CoV-2; hidroxiclороquina en el caso de Beigel et al. (32) e interferón alfa2-b y lopinavir/ritonavir en Wang et al. (33). En el resto de los estudios controlados con el estándar de atención también se administraron medicamentos antivirales, antimaláricos o inmunomoduladores, ya que se encontraban dentro del protocolo de actuación hospitalario, aunque el porcentaje de pacientes que los recibieron fue bajo en todos los casos (34,35,36).

Posología

Todos los estudios incluidos en esta revisión (32-33) incluyen una dosis de carga 200 mg de remdesivir intravenoso el primer día de tratamiento, seguido de una dosis de mantenimiento de 100 mg/día por la misma vía de administración hasta un máximo de 10 días, posología que coincide con la recomendación AEMPS. (38). Cabe destacar que a diferencia de los estudios en los que la duración del tratamiento es de 10 días (32-35), en Spinner et al. (36) se compara también la efectividad del fármaco cuando se administra durante un ciclo de 5 días. Los resultados ofrecen una mejora significativamente estadística del estado clínico tras un curso de 5 días de remdesivir frente al grupo control, lo que sugiere que menos días de tratamiento podría ser más efectivo en pacientes con enfermedad moderada (36).

6.3 Resultados clínicos del tratamiento con remdesivir

El remdesivir ha demostrado ser eficaz frente a su control en varios criterios de valoración clínicos, aunque en la mayoría de los casos las mejoras no han alcanzado niveles significativamente estadísticos.

Mortalidad

Se midieron las tasas de mortalidad en todos los estudios (32-36). Ninguno de los estudios ha demostrado disminuir significativamente las muertes tras el tratamiento con remdesivir. En tres de los estudios no se produjeron diferencias relevantes frente a su control (33,34,36), sin embargo, en el caso de Kalligeros et al. (35) y Beigel et al. (32) las muertes hospitalarias sí fueron numéricamente menores respecto a su grupo control, aunque sin alcanzar significación estadística. Cabe destacar que en el estudio de Beigel et al. (32) el remdesivir redujo la mortalidad a los pacientes con estado 5 en la escala de valoración inicial (hospitalizados que requieren oxígeno complementario), pero no lo hizo en las escalas superiores de mayor gravedad (32). Estos datos hacen suponer que las muertes pueden no estar asociadas a la multiplicación del virus y cursar por otro mecanismo de acción, como la tormenta de citocinas característica de la fase hiperinflamatoria de la enfermedad correspondiente a los enfermos más graves (39).

Estado clínico

La valoración del estado clínico se refiere a la mejoría en la escala ordinal mediante la cual se clasifica el estado de cada paciente al comienzo del estudio siguiendo cada investigador sus propios criterios. En el caso de Spinner et al. (36), la distribución del estado clínico el día 11 es el criterio de valoración principal, que ha demostrado una mejoría significativamente estadística en los pacientes que recibieron el fármaco durante 5 días frente a su grupo control, en cambio, no lo hizo en el grupo de pacientes que recibió el medicamento durante 10 días (un alto porcentaje de este grupo abandonó el tratamiento antes de los 10 días). También en este estudio, ambos grupos demostraron una mejora significativamente estadística del estado clínico el día 14 y el día 28 en el brazo de 10 días de tratamiento (36). Dos de los estudios que también analizaron este parámetro (32,33) han demostrado que sus pacientes disponían de un mejor estado clínico, aunque sin alcanzar significación estadística respecto al placebo. Los datos demuestran la capacidad del fármaco para mejorar el estado clínico de los pacientes de enfermedad moderada. Dichos datos han servido para definir la duración determinada de cada tratamiento, la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (IDSA) establece un ciclo de 5 días en pacientes con oxígeno complementario y uno de 10 días en pacientes con ventilación mecánica o ECMO (40).

Tiempo de recuperación

Definido como el tiempo en el que el paciente alcanza algunas de las fases clínicas establecidas por los autores en la escala ordinal en las que ya no requiere atención continua, en el estudio de Beigel et al. (32), el remdesivir produjo un descenso estadísticamente significativo respecto al placebo. Wang et al. (33) establece su criterio de valoración de forma similar, en este caso como el tiempo en el que el paciente mejora dos puntos en la escala de valoración del estado clínico al inicio del estudio o recibe el alta hospitalaria; en este estudio, el remdesivir resultó eficaz en pacientes con síntomas de 10 días o menos de duración (33). En Kalligeros et al. (35), que también valora el tiempo de recuperación, no produjo diferencias frente a su control. Al igual que en el apartado anterior, el remdesivir se ha mostrado eficaz frente al placebo (32,33), además, el beneficio es mayor en pacientes que no requieren ventilación mecánica o ECMO en Beigel et al. (32) y en pacientes de síntomas de menos de 10 días en Wang et al. (33), lo que sugiere un uso temprano del medicamento.

Otra variable que también determina el tiempo de recuperación es el tiempo de hospitalización. Todos los estudios (32-36) evalúan el tiempo hasta el alta hospitalaria; únicamente un ensayo, Beigel et al. (32) produjo un acortamiento numérico de los días hasta el alta respecto a su grupo control (32), en cambio, los estudios restantes no (33-36).

Oxigenoterapia

Son valorados diversos aspectos en los estudios (32-34,36). Aunque no se ha alcanzado significación estadística en ninguno de ellos, en el estudio de Beigel et al. (32) el remdesivir ha demostrado disminuir el número de días con cualquier soporte de oxígeno complementario, disminuir la necesidad de mantener oxígeno en los pacientes tras el alta hospitalaria, así como reducir la necesidad de recibir ventilación no invasiva o gafas de alto flujo en pacientes que no lo requerían al comienzo del estudio y disminuir el número de días recibiendo ventilación mecánica invasiva o ECMO (32). A favor con este estudio, Wang et al. (33) ha demostrado disminuir la duración de la ventilación mecánica invasiva respecto al placebo, aunque la muestra

fue pequeña (33). No se produjeron cambios en la duración del soporte de oxígeno en dos de los ensayos (33,36), tampoco en el retraso de la necesidad de recibir ventilación en el estudio de Pan et al. (34). El remdesivir se muestra eficaz reduciendo la necesidad de recibir ventilación mecánica o ECMO, lo que nos indica que frena el progreso a una enfermedad más grave y otorga beneficios respecto al placebo en los pacientes que reciben oxigenoterapia.

6.4 Efectos adversos

4 de los estudios evalúan los efectos adversos que sufren los pacientes, tanto si reciben remdesivir como si no (32,33,35,36). Estos incluyen principalmente alteraciones renales, hepáticas y hematológicas, como se expone en la tabla 6.

Los resultados arrojan un porcentaje similar de eventos adversos en ambos grupos (32,33,35), excepto en Spinner et al. (36) que produjo un porcentaje menor estadísticamente significativo de efectos adversos en el grupo de remdesivir que lo recibían durante 10 días. Más específicamente, los estudios coinciden en un porcentaje menor de eventos adversos graves (insuficiencia respiratoria, shock séptico, hipoxia, insuficiencia respiratoria aguda) en pacientes que reciben remdesivir, lo que hace suponer que estén asociados a la enfermedad y no al fármaco. También en un aumento del porcentaje de efectos adversos leves en los grupos de remdesivir, asociados en este caso al antiviral (32,33,36). Actualmente, la ficha técnica del remdesivir establece que se debe determinar la función hepática previa a la administración debido al aumento de las transaminasas y que no está indicada su administración si los niveles de alanina aminotransferasa es 5 veces superior a los límites normales. Tampoco debe utilizarse en pacientes con una tasa de filtrado glomerular menor a 30 ml/minuto (38).

6.5 Limitaciones de los estudios

Realizar estudios mejor diseñados, con muestras poblacionales más grandes, mejor definidas y homogéneas entre los grupos a comparar proporcionarían un sesgo menor en los estudios y conclusiones más certeras. Los profesionales de enfermería pueden colaborar a diseñar de forma correcta los estudios para aportar datos de gran importancia para la comunidad científica.

6.6 Papel de la enfermería

Actualmente no existe un tratamiento específico para combatir el COVID-19, investigaciones como esta han cobrado mucha importancia durante esta pandemia debido a la necesidad de identificar la terapia farmacológica más eficaz. La constante evolución de la pandemia hace necesaria la mayor implicación posible con la comunidad científica, donde la enfermería, que dispone de los recursos y conocimientos necesarios para contribuir enormemente se ha convertido en un eslabón fundamental.

Los profesionales de enfermería deben estar actualizados tanto en la comprensión de la situación clínica del paciente COVID-19 como en su abordaje terapéutico. Para ello disponen de conocimientos adquiridos en farmacología, microbiología, bioquímica, fisiología e investigación, utilizando también las múltiples herramientas para la obtención de conocimientos en ciencias de la salud que tenemos hoy en día.

Como futuro profesional de enfermería, la realización de trabajos como este va a permitir que otorguemos a nuestros pacientes la atención sanitaria adecuada acorde a la situación,

manteniendo actualizados los conocimientos y aportando datos de gran valor, que van a servir para mejorar nuestra profesión y visibilizarla.

7. CONCLUSIONES

- El tratamiento con remdesivir se muestra eficaz en pacientes hospitalizados por COVID-19.
- El remdesivir aporta mejoras significativas recortando el tiempo de recuperación y mejorando los signos clínicos de los pacientes.
- El remdesivir disminuye la necesidad de oxígeno complementario, así como la duración de la ventilación mecánica y oxigenación por membrana extracorpórea.
- La administración de remdesivir en pacientes con menor severidad de la enfermedad COVID-19 produce un aumento de la tendencia de supervivencia.
- Es necesaria una dosis de carga de 200 mg/día por vía intravenosa seguida de 100 mg/día de mantenimiento por vía intravenosa.
- Un ciclo de 5 días de tratamiento es el establecido para pacientes que no reciben ventilación mecánica u oxigenación por membrana extracorpórea.
- Un ciclo de 10 días de tratamiento es el establecido en pacientes que reciben ventilación mecánica u oxigenación por membrana extracorpórea.
- El remdesivir produce un aumento de algunos efectos adversos como náuseas, vómitos, aumento de las transaminasas o fracaso renal.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Liu YC, Kuo RL, Shih SR. COVID-19: The first documented coronavirus pandemic in history. *Biomed J.* 2020; 43 (4): 328-33.
2. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
3. Harrison AG, Lin T, Wang P. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. *Trends Immunol.* 2020; 41 (12): 1100-15.
4. COVID Live Update [Internet]. *Worldometers.info*; 2021 [cited 2 April 2021]. Available from: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>
5. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020; 395 (10223): 507-13.
6. Mohamadian M, Chiti H, Shoghli A, Biglari S, Parsamanesh N, Esmaeilzadeh A. COVID-19: Virology, biology and novel laboratory diagnosis. *J Gene Med.* 2021; 23 (2): e3303.
7. Vaira LA, Salzano G, Fois AG, Piombino P, De Riu G. Potential pathogenesis of ageusia and anosmia in COVID-19 patients. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2020; 10 (9): 1103-4.
8. Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis.* 2020; 20 (4): 425-34.

9. Moore JB, June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science*. 2020 ;368 (6490): 473-4.
10. Izda V, Jeffries MA, Sawalha AH. COVID-19: A review of therapeutic strategies and vaccine candidates. *Clin Immunol*. 2021; 222: 108634.
11. Gallo Marin B, Aghagoli G, Lavine K, Yang L, Siff EJ, Chiang SS, et al. Predictors of COVID-19 severity: A literature review. *Rev Med Virol*. 2021; 31 (1): 1-10.
12. Seyed Hosseini E, Riahi Kashani N, Nikzad H, Azadbakht J, Hassani Bafrani H, Haddad Kashani H. The novel coronavirus Disease-2019 (COVID-19): Mechanism of action, detection and recent therapeutic strategies. *Virology*. 2020; 551: 1-9.
13. Lai CKC, Lam W. Laboratory testing for the diagnosis of COVID-19. *Biochem Biophys Res Commun*. 2021; 538: 226-30.
14. Delang L, Neyts J. Medical treatment options for COVID-19. *Eur Hear J Acute Cardiovasc Care*. 2020;9(3):209-14.
15. Agostini ML, Andres EL, Sims AC, Graham RL, Sheahan TP, Lu X, et al. Coronavirus susceptibility to the antiviral remdesivir (GS-5734) is mediated by the viral polymerase and the proofreading exonuclease. *MBio*. 2018; 9 (2): e00221-18.
16. Lamb YN. Remdesivir: First Approval. *Drugs*. 2020; 80 (13): 1355-63.
17. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020; 382 (19): 1787-99.
18. Qu J, Li G, Wang J, He G, Huang J, Chen Y, et al. Comparative effectiveness of Lopinavir/Ritonavir-based regimens in COVID-19. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2021; 48 (2): 203-10.
19. Eastman R, Roth J, Brimacombe K, Simeonov A, Shen M, Patnaik S et al. Remdesivir: A Review of Its Discovery and Development Leading to Emergency Use Authorization for Treatment of COVID-19. *ACS Cent Sci*. 2020; 6 (5): 672-683.
20. Peiffer-Smadja N, Yazdanpanah Y. Nebulised interferon beta-1a for patients with COVID-19. *Lancet Respir Med*. 2021; 9 (2): 122-23.
21. Ibáñez S, Martínez O, Valenzuela F, Silva F, Valenzuela O. Hydroxychloroquine and chloroquine in COVID-19: should they be used as standard therapy? *Clin Rheumatol*. 2020; 39 (8): 2461-65.
22. Bartoli A, Gabrielli F, Alicandro T, Nascimbeni F, Andreone P. COVID-19 treatment options: a difficult journey between failed attempts and experimental drugs. *Intern Emerg Med*. 2021; 16 (2): 281-308.
23. Navas-Blanco JR, Dudaryk R. Management of Respiratory Distress Syndrome due to COVID-19 infection. *BMC Anesthesiol*. 2020; 20 (1): 177.
24. Díaz E, Amézaga Menéndez R, Vidal Cortés P, Escapa MG, Suberviola B, Serrano Lázaro A, et al. Pharmacological treatment of COVID-19: Narrative review of the Working Group in Infectious Diseases and Sepsis (GTEIS) and the Working Groups in Transfusions and Blood Products (GTTH). *Med Intensiva*. 2021; 45 (2): 104-21.
25. Cavalli G, De Luca G, Campochiaro C, Della-Torre E, Ripa M, Canetti D, et al. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2020;2 (6): 325-31.
26. Grupo de Análisis Científico de Coronavirus del Instituto de Salud Carlos III. Problemas de coagulación y trombos en pacientes con covid-19 [Internet]. Madrid; 2020. Disponible en:

https://www.conprueba.es/sites/default/files/informes/2020-06/PROBLEMAS%20DE%20COAGULACION%20EN%20PACIENTES%20CON%20COVID-19_0.pdf

27. Duan K, Liu B, Li C, Zhang H, Yu T, Qu J, et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020; 117 (17): 9490-96.

28. Llover MN, Jiménez MC. Estado actual de los tratamientos para la COVID-19. *FMC*. 2021; 28 (1): 40-56.

29. Damle B, Vourvahis M, Wang E, Leaney J, Corrigan B. Clinical Pharmacology Perspectives on the Antiviral Activity of Azithromycin and Use in COVID-19. *Clin Pharmacol Ther*. 2020; 108 (2): 201-11.

30. Hutton B, Catalá-López F, Moher D. La extensión de la declaración PRISMA para revisiones sistemáticas que incorporan metaanálisis en red: PRISMA-NMA. *Med Clin (Barc)*. 2016; 147 (6): 262-66.

31. Law M, Stewart D, Pollock N, Letts L, Bosch J, Westmorland M. McMaster Critical Review Form-Quantitative Studies. Hamilton, Ontario: McMaster University Occupational Therapy Evidence-Based Practice Research Group. 1988.

32. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med*. 2020; 383 (19): 1813-26.

33. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2020; 395 (10236): 1569-78.

34. Pan H, Peto R, Heno-Restrepo A-M, Preziosi M-P, Sathiyamoorthy V, Abdool Karim Q, et al. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med*. 2021; 384 (6): 497-511.

35. Kalligeros M, Tashima KT, Mylona EK, Rybak N, Flanigan TP, Farmakiotis D, et al. Remdesivir Use Compared With Supportive Care in Hospitalized Patients With Severe COVID-19: A Single-Center Experience. *Open Forum Infect Dis*. 2020; 7 (10): ofaa319.

36. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, Arribas López JR, Cattelan AM, Soriano Viladomiu A, et al. Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients with Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020; 324 (11): 1048-57.

37. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Recomendaciones para el tratamiento con remdesivir de pacientes con COVID-19 [Internet]. Madrid; 2020. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/2020/NI-MUH-20-2020-remdesivir.pdf?x16990>

38 FICHA TECNICA VEKLURY 100 MG CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION [Internet]. Cima.aemps.es. 2021. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1201459001/ft_1201459001.html

39. Frediansyah A, Nainu F, Dhama K, Mudatsir M, Harapan H. Remdesivir and its antiviral activity against COVID-19: A systematic review. *Clin Epidemiol Glob Heal*. 2021; 9: 123-27.

40. Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, Lavergne V, Baden L, Cheng VC-C, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Clin Infect Dis*. 2020; ciaa478.

9. ANEXOS

Anexo I: Consentimiento para la utilización de la figura 1 obtenida del texto de Reastman et al. (19)

Hi Juan, thanks for the email. You are welcome to include the figure on your final project. Glad the article was helpful to you.
Stay safe,

Matthew D. Hall

Director, Early Translation Branch

National Center for Advancing Translational Sciences (NCATS)

National Institutes of Health

9800 Medical Center Drive

Rockville, MD 20850

Office: 301-480-9928

<https://ncats.nih.gov/staff/hallma>

@cispt2

NCATS Website: <http://ncats.nih.gov>

NIH NCATS: **COLLABORATE. INNOVATE. ACCELERATE.**

Anexo II: Propuesta de autorización para utilizar la figura 2 obtenida del texto de Díaz et al. (24)

Autorización para uso de imagen de uno de sus artículos



juan lorenzo sanz <juanlorenzosanz@gmail.com>
para emilio.diaz.santos ▾

10:38 (hace 7 horas) ☆ ↶ ⋮

Buenos días, mi nombre es Juan Lorenzo y estoy preparando mi trabajo de fin de grado sobre el remdesivir. En este, he incluido la figura 1 de vuestro artículo: Tratamiento farmacológico de la COVID-19: revisión narrativa de los Grupos de Trabajo de Enfermedades Infecciosas y Sepsis (GTEIS) y del Grupo de Trabajo de Transfusiones Hemoderivados (GTTH). Por lo tanto, le escribo para solicitarle por favor el uso de su imagen en mi trabajo.

Muchas gracias y un saludo,
Juan.