



UNIVERSIDAD DE CUENCA
Facultad de Ciencias Químicas
Carrera de Bioquímica y Farmacia

“Revisión bibliográfica del empleo de remdesivir en el tratamiento de Covid-19”

*Trabajo de titulación previo a la
obtención del título de Bioquímica
Farmacéutica*

Autores:

Carlos Xavier Gómez Sánchez CI: 0104278841

Correo electrónico: gomezcarlos748@gmail.com

Paola Fernanda Togra Condo CI: 0105366967

Correo electrónico: paotogra@gmail.com

Directora:

Bqf. Maritza Raphaela Ochoa Castro, Mgt.

CI: 0301843090

Cuenca – Ecuador

22-octubre-2021



RESUMEN

El presente estudio se realizó como una revisión bibliográfica del empleo de remdesivir en el tratamiento de Covid-19, para lo que se recolectó información destacada del acervo literario actual, que prevé desde el tiempo que inició la pandemia en el mundo, lo que estima un corto periodo para establecer un análisis determinado del uso de este tratamiento, considerando que su incidencia de evaluación es desde 2020 hasta 2021, escenario que hoy en día mantiene su evolución médica y clínica. La metodología de investigación es cualitativa, debido a que se cualificó la información obtenida a través de criterios de inclusión y exclusión en la revisión definida de 19 artículos científicos y estudios referenciales tomados como elementos de conocimiento del análisis, evaluación y evolución del empleo de remdesivir en el tratamiento de coronavirus en pacientes graves. Los resultados demostraron que no es recomendable su empleo en pacientes comprometidos con insuficiencia renal grave y un alto nivel de enzimas hepáticas, por lo que, solo puede ser recomendado a pacientes con un estado clínico moderado, mientras continua el desarrollo científico y médico de estudio del fármaco en pacientes por Covid-19 en todo el mundo.

Palabras clave: Remdesivir. Tratamiento. Pacientes. COVID-19. Fármaco. Bioquímico.



ABSTRACT

This study was carried out as a bibliographic review of the use of remdesivir in the treatment of Covid-19, for which outstanding information was collected from the current literary heritage, which has been predicted from the time the pandemic began in the world, which estimates a short period to establish a specific analysis of the use of this treatment, considering that its evaluation incidence is from 2020 to 2021, a scenario that today maintains its medical and clinical evolution. The research methodology is qualitative, because the information obtained was qualified through inclusion and exclusion criteria in the defined review of 19 scientific articles and reference studies taken as elements of knowledge of the analysis, evaluation and evolution of the use of remdesivir in the treatment of coronavirus in critically ill patients. The results showed that its use is not recommended in patients compromised with severe renal failure and a high level of liver enzymes, therefore, it can only be recommended to patients with a moderate clinical state, while the scientific and medical development of the study continues. drug in Covid-19 patients worldwide.

Keywords: Remdesivir. Treatment. Patients. COVID-19. Drug. Biochemical.



INDICE

AUTORES	¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.
RESUMEN	2
ABSTRACT	3
CLÁUSULAS DE PROPIEDAD INTELECTUAL.....	¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.
CLÁUSULAS DE PROPIEDAD INTELECTUAL.....	¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.
CLÁUSULA DE LICENCIA Y AUTORIZACIÓN PARA PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL	¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.
CLÁUSULA DE LICENCIA Y AUTORIZACIÓN PARA PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL	¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.
DEDICATORIA	9
DEDICATORIA	10
AGRADECIMIENTOS.....	11
1. INTRODUCCIÓN.....	12
1.2 OBJETIVOS	14
1.2.1 OBJETIVO GENERAL.....	14
1.2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	14
2. MARCO TEÓRICO	15
2.1 ANTECEDENTES	15
2.2.1 CARACTERÍSTICAS DE LOS CORONAVIRUS.....	16
2.2.2 ESTRUCTURA DE SARS CoV-2.....	18
2.2.3 <i>Transmisión por personas infectadas asintomáticas, presintomáticas y sintomáticas</i>	19
2.2.4 <i>Manifestaciones, complicaciones y consecuencias a largo plazo</i>	22
2.2.5 <i>Remdesivir</i>	23
3. METODOLOGÍA	26
3.1 TIPO DE INVESTIGACIÓN.....	26
3.2 ENFOQUE DE INVESTIGACIÓN	26
3.3 TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE INVESTIGACIÓN	27
3.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	27
4. RESULTADOS.....	29
5. DISCUSIÓN	38
6. CONCLUSIONES	43
7. RECOMENDACIONES.....	44
8. BIBLIOGRAFÍA	45
9. ANEXOS.....	50



Cláusula de Propiedad Intelectual

Carlos Xavier Gómez Sánchez, autor del trabajo de titulación "Revisión bibliográfica del empleo de remdesivir en el tratamiento de Covid-19", certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de su autor.

Cuenca, 07 de octubre 2021.

Carlos Xavier Gómez Sánchez.

C.I: 0104278841



Cláusula de Propiedad Intelectual

Paola Fernanda Togra Condo, autora del trabajo de titulación “Revisión bibliográfica del empleo de remdesivir en el tratamiento de Covid-19”, certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de su autora.

Cuenca, 07 de octubre del 2021.

Paola Fernanda Togra Condo.

C.I: 0105366967

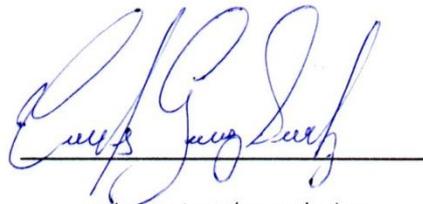


Cláusula de licencia y autorización para publicación en el Repositorio Institucional

Carlos Xavier Gómez Sánchez en calidad de autor y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación "Revisión bibliográfica del empleo de remdesivir en el tratamiento de Covid-19", de conformidad con el Art. 114 del CÓDIGO ORGÁNICO DE LA ECONOMÍA SOCIAL DE LOS CONOCIMIENTOS, CREATIVIDAD E INNOVACIÓN reconozco a favor de la Universidad de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos.

Asimismo, autorizo a la Universidad de Cuenca para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el repositorio institucional, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 07 de octubre del 2021



Carlos Xavier Gómez Sánchez

C.I.: 0104278841



Cláusula de licencia y autorización para publicación en el Repositorio Institucional

Paola Fernanda Togra Condo en calidad de autora y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación "Revisión bibliográfica del empleo de remdesivir en el tratamiento de Covid-19", de conformidad con el Art. 114 del CÓDIGO ORGÁNICO DE LA ECONOMÍA SOCIAL DE LOS CONOCIMIENTOS, CREATIVIDAD E INNOVACIÓN reconozco a favor de la Universidad de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos.

Asimismo, autorizo a la Universidad de Cuenca para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el repositorio institucional, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 07 de octubre del 2021

Paola Fernanda Togra Condo

C.I: 0105366967



DEDICATORIA

La presente tesis la dedico a mi familia en especial a mi madre, hermanos por brindarme el apoyo y la fortaleza para cursar esta gran carrera. A mi tío quien con sus sabios consejos me ha podido guiar durante mi vida académica y sobre todo a mi amada hija que su existencia ha sido lo mejor de mi vida y la razón para seguir adelante con mis metas.

Carlos Xavier Gómez.



DEDICATORIA

El presente trabajo de titulación se lo dedico primeramente a Dios por darme la fortaleza necesaria para no abandonar mis sueños, a mis amados padres por guiarme y brindarme siempre su apoyo y haber sido parte de toda esta experiencia. A mis dos hermanos que de una u otra forma me han dado la confianza, apoyo y ánimo para no rendirme. A mi más grande amor mi hija Camila mi principal motivación para no dejarme caer nunca. A mi Teo por ser siempre mi más fiel compañía. Por último, a toda mi familia que han sido parte de este largo camino.

Paola Togra.



AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a esta prestigiosa Universidad de Cuenca por abrirnos las puertas al conocimiento científico, por habernos formado y preparado para nuestra vida profesional. Así como también a todos los docentes que nos brindaron su sabiduría y conocimientos.

Agradecemos también a nuestra tutora de tesis la Dra. Maritza Ochoa, por la paciencia, sabiduría e instrucción brindada durante el desarrollo de nuestra tesis.

Gracias a todas las personas que nos han acompañado a lo largo de nuestra carrera en especial a nuestras familias por toda la confianza y que siempre fueron inspiración apoyo y fortaleza



1. INTRODUCCIÓN

El impacto devastador de la pandemia de la enfermedad del coronavirus 2019 (denominado posteriormente Covid-19), incluidos los efectos sociales, económicos y de salud, tomó al mundo desprevenido, desde sus inicios en la ciudad de Wuhan en China, hasta su propagación global. Hasta mayo de 2021, ha habido alrededor de 3,89 millones de muertes y más de 180 millones de casos en todo el planeta a causa de la pandemia de Covid-19 (Organización Mundial de la Salud, 2021). Por lo que, si bien la comunidad científica se moviliza para identificar vacunas y candidatos terapéuticos, las intervenciones de salud pública como el rastreo de contactos, el aislamiento, la cuarentena, el uso de mascarillas y el distanciamiento social se han adoptado ampliamente para prevenir la transmisión.

En América Latina la pandemia se empezó a manifestar entre finales de febrero y los primeros días de marzo de 2020, con un índice de contagios del 25,7% en la población en la etapa inicial de propagación (Organización Panamericana de la Salud, 2021). En Ecuador se inició con el primer caso, siendo éste importado y correspondiente a una mujer de 71 años que ingresó al país el 14 de febrero de 2020, aparentemente sin síntomas, y el 29 del mismo mes, fue diagnosticada de Covid-19 por el Ministerio de Salud Pública (2020), convirtiéndose en el primer caso en el país, y a Ecuador en el tercer país de la región en reportar un caso positivo.

Según el MSP el Ecuador reporta 449,000 casos confirmados y 21,367 muertes a causa de Covid-19, de las cuales las principales provincias que reportan casos se encuentran: Pichincha, con 159,000 casos y 3,138 muertes, Guayas con 62,038 casos y 2,712 muertes, Manabí con 31,658 casos y 2,507 muertes, Azuay con 24,314 casos y 505 muertes y El Oro con 21,223 casos y 1,083 muertes (Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2021). Esto representa un problema de salud pública que el Estado y los países del mundo buscan mitigar a través de la inoculación de vacunas y fármacos que prevengan a la población sobre este virus e inmunicen su exposición en mayor grado de adecuación sanitaria.

El empleo de Remdesivir en el tratamiento de Covid-19, se ha asociado con una posible mitigación de sus efectos, considerando que es un profármaco análogo de nucleótido de adenosina que anula la replicación viral al inducir la terminación de la cadena después de su incorporación a la enzima ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp) del coronavirus 2 (SARSCoV-2) del síndrome respiratorio agudo severo (Santillán & Palacios, 2020). Al comienzo de la pandemia, remdesivir era una de las



pocas terapias análogas de nucleósido/nucleótido con datos de seguridad en humanos que habían demostrado superar la actividad exoribonucleasa de corrección de pruebas del coronavirus RdRp para inhibir eficazmente una amplia gama de coronavirus (Noguera, Reyes, Bonilla, Carmona, & Caballero, 2021).

Con datos alentadores de eficacia *in vitro* específicos del SARS-CoV-2, el remdesivir se convirtió en uno de los primeros tratamientos antivirales de acción directa en ingresar a Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA) para Covid-19. Actualmente hay dos ECA que han evaluado la eficacia de remdesivir frente a placebo y/o tratamiento estándar en personas con Covid-19 graves. Sobre ello, se consideró que los pacientes tenían enfermedad grave si su saturación de oxígeno capilar periférico era igual o inferior al 94% en el ambiente, con evidencia de neumonía y se consideró que tenían enfermedad moderada si su saturación era superior al 94% con evidencia de neumonía (Rey, Gil, Lastra, & Hidalgo, 2021).

Debido a la necesidad de una mayor certeza en la base de evidencia para el uso de remdesivir en comparación con el tratamiento estándar estimado sobre la gravedad de la enfermedad y para fortalecer la evidencia de riesgos y beneficios, se ha realizado la presente revisión bibliográfica para revisar el efecto del remdesivir en el tratamiento Covid-19 de casos moderados y graves, con la finalidad de encontrar evidencia suficiente que evalúe el potencial del remdesivir. Siendo así, la presente investigación prevé el aporte de conocimiento desde un ámbito literario, para el análisis de información definida a lo largo del breve tiempo desde inicio de la pandemia, y cómo a través de ello, se han llevado a cabo tratamientos que ayuden a mejorar el estado sanitario que se deriva de este suceso mundial.

El presente estudio bibliográfico se justifica como un aporte al conocimiento científico en el tratamiento de Covid-19, considerando la afectación sanitaria que ha causado a la sociedad en el Ecuador y el mundo. Sobre ello, se ha estimado al Remdesivir (GS-5734), como un prometedor candidato terapéutico para Covid-19 debido a su capacidad para inhibir el SARS-CoV-2 *in vitro* (Yépez & Bustillos, 2021). Además, en estudios con primates no humanos, el remdesivir iniciado 12 horas después de la inoculación con MERS-CoV10,11 redujo los niveles de virus pulmonares y el daño pulmonar.

Por tanto, la revisión bibliográfica se justifica para evaluar la eficacia clínica y la seguridad de los supuestos agentes terapéuticos en investigación entre adultos hospitalizados con Covid-19 confirmado por laboratorio, presentando una revisión de plataforma adaptativa para realizar rápidamente una serie de ensayos de fase 3,



aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo. Por tal razón, este estudio constituye un elemento de aporte al desarrollo del conocimiento sobre un escenario que es de interés nacional y mundial, debido a las consecuencias que ha generado y continúa desarrollando en todo el mundo, con gran incidencia para la salud de todas las personas.

En consecuencia, el presente estudio prevé aportar al conocimiento sanitario, desde la primera etapa del ensayo de tratamiento adaptativo Covid-19 de la literatura científica con remdesivir, en el que se evalúa el tratamiento en comparación con placebo. En síntesis, los resultados presentados de la revisión de estudios referenciales se consideran una actualización preliminar para el conocimiento literario que prevé una visión conceptualizada fundamentada en investigación y estudios que avanzan a través del tiempo, desde el inicio del presente escenario por pandemia en el país y el mundo, con incidencia para todas las personas, independientemente de su edad, pero con mayor impacto en adultos.

El empleo de remdesivir constituye un aporte a la investigación médica en mejoramiento de las condiciones sanitarias y mitigación de la pandemia por Covid-19 en tratamiento para pacientes adultos de estado moderado a grave.

Las metas de la presente revisión bibliográfica para el empleo de remdesivir en el tratamiento de Covid-19, se han estimado sobre un aporte literario a la recolección de la investigación científica en el Ecuador, América Latina y el mundo, a corto, mediano y largo plazo, como un elemento de conocimiento que beneficia al desarrollo del entorno bioquímico, farmacéutico y sanitario, en identificación de los efectos del uso de remdesivir en pacientes adultos de Covid-19.

1.2 Objetivos

1.2.1 Objetivo general

Compilar evidencia científica acerca de remdesivir utilizado como tratamiento en pacientes adultos con Covid-19 de estado moderado a grave.

1.2.2 Objetivos específicos

- Proporcionar una tabla con los datos referenciales de artículos incluidos sobre el uso de remdesivir en pacientes con Covid-19 de estado moderado a grave.



- Identificar las reacciones adversas más frecuentes en pacientes sometidos a tratamiento con remdesivir
- Evaluar el potencial efecto anticoronavirus del remdesivir sobre el Covid-19.

2. MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes

La pandemia en curso por coronavirus tipo 2 (SARS-CoV-2) del síndrome respiratorio agudo severo ha provocado un escenario de incertidumbre y emergencia en el entorno sanitario mundial (Rodríguez, Binaghi, Maldonado, Colín, & Monsiváis, 2020). Aunque la mayoría de las infecciones son autolimitadas, alrededor del 15% de los adultos infectados desarrollan neumonía grave que requiere tratamiento con oxígeno suplementario y un 5% adicional de progresión a enfermedad crítica con insuficiencia respiratoria hipoxémica, síndrome de dificultad respiratoria aguda e insuficiencia multiorgánica que requiere soporte ventilatorio, a menudo durante varias semanas.

Al menos la mitad de los pacientes con enfermedad por coronavirus 2019 (Covid-19) que requieren ventilación mecánica invasiva han muerto en el hospital, y la carga asociada sobre los sistemas de atención médica, especialmente las unidades de cuidados intensivos (UCI), ha sido abrumadora en varios países afectados, incluida América Latina y especialmente Ecuador (Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2020). Aunque varios fármacos y agentes en investigación aprobados han mostrado actividad antiviral contra el SARS-CoV-2 *in vitro*, en la actualidad no existen terapias antivirales de eficacia probada para tratar a pacientes gravemente enfermos con Covid-19.

Remdesivir es un medicamento antiviral, que se desarrolló originalmente para el tratamiento del virus del Ébola, sobre lo cual, los investigadores comenzaron un ensayo clínico en febrero de 2020 para probar la eficacia de remdesivir en el tratamiento de Covid-19 y en abril de 2020, indicaron los primeros resultados mostrando que remdesivir acelera la recuperación de pacientes hospitalizados con Covid-19 en estado grave. El 1 de mayo de 2020, remdesivir se convirtió en el primer fármaco en recibir autorización de uso de emergencia de la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA), para el tratamiento de personas hospitalizadas (Organización Mundial de la Salud; Organización Panamericana de la Salud, 2020).

En relación directa con este antecedente, para el 25 de junio de 2020, el comité de medicamentos humanos de la Agencia Europea de Medicamentos (AEM) recomendó



la autorización condicional para el tratamiento en adultos y adolescentes a partir de 12 años con neumonía que requieren oxígeno suplementario (Agencia Europea de Medicamentos, 2020). Dada la necesidad urgente de acceso de los pacientes, en 2020 se implementó una gama de mecanismos de acceso temprano, antes de la evaluación formal de tecnologías sanitarias y la fijación de precios y reembolsos en decisiones de implementación del uso del fármaco para el tratamiento en pacientes complicados.

Desde la primera infección descrita con el coronavirus, el escenario pandémico se ha convertido en una situación cuyos síntomas van desde asintomáticos a neumonía, insuficiencia pulmonar aguda y multiorgánica y muerte. Para poder desarrollar una estrategia de terapia significativa, la literatura ha revisado la utilización de diferentes fármacos. Uno de ellos es el remdesivir, un precursor de un análogo de nucleótidos que inhibe las ARN polimerasas virales; con lo cual, se ha demostrado su eficacia inicial en el tratamiento del Ébola, SARS-CoV y el coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio" (MERS-CoV), con ello, remdesivir se estima como un fármaco que puede ser terapéutico y profilácticamente eficaz contra el Covid-19.

2.2.1 Características de los coronavirus

El SARS-CoV-2 (coronavirus tipo 2 del síndrome respiratorio agudo severo) es un nuevo coronavirus beta que se identificó como una causa de Covid-19 a principios de 2020. Este virus forma parte de la familia de coronavirus, que están muy extendidos entre mamíferos y aves. Principalmente causan resfriados leves en humanos, pero a veces pueden causar neumonía severa. El SARS-CoV-2 usa la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) como receptor para ingresar a las células huésped (Nadal & Cols, 2021). Existe una alta densidad de ACE2 en el tracto respiratorio, así como en los intestinos, en las células vasculares, en los riñones, en el músculo cardíaco y en otros órganos.

Las rutas de transmisión en la población general (interacción social), se determina sobre la principal vía de transmisión del SARS-CoV-2 que es la captación respiratoria de partículas que contienen virus que surgen al respirar, toser, hablar, cantar y estornudar. Dependiendo del tamaño de partícula o de las propiedades físicas, se hace una distinción entre gotas más grandes y aerosoles más pequeños, siendo fluida la transición entre las dos formas (Organización Mundial de la Salud, 2021). Mientras que las partículas respiratorias más grandes, en particular, se hunden rápidamente en el suelo, los aerosoles también pueden flotar en el aire durante largos períodos de tiempo y distribuirse en habitaciones cerradas.

Al respirar y hablar, pero más aún al gritar y cantar, se excretan aerosoles; al toser y estornudar, también hay partículas significativamente más grandes. Además del aumento de volumen, las diferencias individuales también pueden contribuir a una mayor liberación. En principio, aumenta la probabilidad de exposición a partículas infecciosas de cualquier tamaño dentro de un radio de 1 a 2 metros de una persona infectada; por lo que, una mascarilla puede reducir el riesgo de transmisión a través de partículas de cualquier tamaño en las inmediaciones de una persona infectada. A continuación, la tabla 1 presenta una descripción general de los principales parámetros de Covid-19.

Tabla 1.

Descripción general de principales parámetros Covid-19

Parámetro	Valor
<i>Ruta de transmisión</i>	Gotas, aerosoles
<i>Síntomas comunes</i>	Tos, fiebre, secreción nasal, trastorno del sentido del olfato y/o del gusto, neumonía.
<i>Grupos de riesgo</i>	Especialmente ancianos, preenfervidos
<i>Número de reproducción básico R₀ (mediana)</i>	2,8 – 3,8
<i>Periodo de incubación (mediana)</i>	5 – 6 días
<i>Índice de manifestación</i>	55 – 58%
<i>Duración de la estancia hospitalaria (mediana)</i>	8 – 10 días
<i>Medicamento</i>	Remdesivir, dexametasona
<i>Vacunación</i>	Disponible

Fuente: (Organización Mundial de la Salud, 2021)

En el sector sanitario, todas las posibles vías de transmisión son importantes y deben evitarse con las medidas adecuadas, por lo que, un entorno de alto riesgo son los procesos de producción de aerosoles o ciertos procedimientos dentales (Izcovich, Tortosa, Donato, Malla, & Torales, 2021). Para prevenir la transmisión, los grupos ocupacionales involucrados usan máscaras respiratorias especiales durante estas actividades, consecuentemente desde el punto de vista científico (médico, químico, farmacológico), no existe un consenso ni contraindicación al uso de terapias con fármacos, sin desestimar las ventajas y riesgos.

Es cierto que no existen datos de seguridad correspondientes a estudios clínicos o informes para ninguno de los medicamentos presentados en tratamiento contra el



Coronavirus SARS-CoV-2 o el curso de una enfermedad de Covid-19 (Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2020). Sin embargo, desde la perspectiva de la sociedad especializada, las siguientes razones prescriben indicativos favorables:

- a. Mediante el tratamiento, muchos pacientes pueden prescindir de glucocorticoides sistémicos, que pueden tener un efecto adverso sobre la defensa inmunitaria contra el SARS-CoV-2.
- b. Si se suspende el tratamiento, la enfermedad subyacente puede empeorar. Esto a su vez puede generar un impacto negativo en el curso de cualquier enfermedad relacionada Covid-19, que pueda ocurrir, especialmente en personas con enfermedades pulmonares crónicas, como asma.

2.2.2 Estructura y Respuesta Inmune contra SARS CoV-2

Los coronavirus son virus de forma esférica con un diámetro de entre 80 y 120nm. Diversos análisis por microscopía electrónica han identificado la superficie del virión, descubriendo que son estructuras organizadas por proyecciones que a su vez están constituidas por trímeros de la glicoproteína viral S (Spike). Adicionalmente, se han identificado otras proyecciones cortas formadas por dímeros de las proteínas HE (Hemaglutinina-Esterasa). Por su parte, la envoltura viral se encuentra reforzada por la glicoproteína de membrana (M), la más abundante en la superficie del virión. Otro componente estructural del virión es la proteína de envoltura (E), una proteína de tamaño pequeño que es altamente hidrofóbica y que se encuentra en una porción menor que las demás. Internamente, el virión está constituido por una proteína adicional conocida como Nucleoproteína (N), la cual se une al ARN viral protegiendo así de su degradación (Palacios, Santos, Velázquez, & León, 2021).

Para la replicación del virus la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) en la superficie de las células huésped (pulmones, arterias, corazón, riñón e intestinos) constituyen el punto de entrada actuando como receptor de superficie celular para el SARS-CoV-2. El virus ingresa a la célula huésped mediante endocitosis, se inicia la replicación gracias a la enzima polimerasa de ARN dependiente de ARN (RdRp) que sintetiza varias copias del ARN viral, se inicia con la traducción de proteínas estructurales (N, M, S). Por último, las partículas virales se ensamblan en partículas completas emergen y son transportadas al exterior por exocitosis (Barrios & Pech, 2020).

Los sistemas inmunológicos innato y adaptativo que son inmensamente esenciales para la defensa contra el SARS-CoV-2 se describen a continuación:



Respuesta inmune innata: Esta es la primera línea de defensa frente al virus cuya finalidad es eliminarlos, entre los mecanismos de barrera podemos encontrar a la tos, estornudo, mucus y sustancias microbicidas como el surfactante pulmonar. Sin embargo, el virus es capaz de evadir esta barrera inicial y acceder a células diana. La activación de la respuesta innata inicia con la detección de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) mediante los receptores tipo toll (TLR), especialmente los TLR3 y el TLR7 que son específicos en la detección de ácidos nucleicos de origen viral y otros receptores similares como el tipo RIG-1(RLR), receptor tipo NOD (NLR) y receptores tipo lectina tipo C (CLR) que se encuentran presentes en los macrófagos y células dendríticas principalmente. Posteriormente los macrófagos genera una respuesta inflamatoria mediada por citocinas como IL-1, IL-6, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) y de interferones tipo 1 (INF 1), estas últimas moléculas actúan en la inhibición de la replicación del virus, además activan la fagocitosis de los macrófagos y la activación de los linfocitos NK. Por ultimo las células dendríticas trasladan los antígenos virales hacia los ganglios linfáticos para realizar la presentación del antígeno por el complejo de histocompatibilidad (HLA I y II) a los linfocitos T vírgenes para estimular la respuesta inmune adaptativa (Delgado, y otros, 2020).

Respuesta inmune adaptativa: Segunda línea de defensa, participan linfocitos T (respuesta celular) y linfocitos B (respuesta de anticuerpos). Los linfocitos T reconocen las células que están infectadas por el virus y aumentan para combatir la infección. Existen dos tipos de linfocitos T:

Linfocitos T CD4+ (cooperadores): Estimulan a los linfocitos B para que estos produzcan anticuerpos específicos contra el Covid-19.

Linfocitos CD8+ (citotóxicos): Ataca a las células en las que el virus se está replicando ayudando a detener la infección.

Los linfocitos B se encargan de la producción de anticuerpos específicos contra el virus en este caso son las IgM (desaparecen en varias semanas) y las IgG (se producen al mismo tiempo que las IgM y sus concentraciones pueden permanecer meses o incluso años) (Organización Mundial de la Salud; Organización Panamericana de la Salud, 2020).

2.2.3 Transmisión por personas infectadas asintomáticas, presintomáticas y sintomáticas

Se hace una distinción general en cuanto a si una persona infecciosa ya estaba enferma en el momento de la transmisión (sintomática), si aún no había desarrollado



ningún síntoma (etapa presintomática) o si nunca llegó a presentar síntomas posteriormente (infección asintomática). Las transmisiones de personas infecciosas son de gran importancia si ya han desarrollado síntomas; los síntomas de una enfermedad Covid-19 son diversos y varían en gravedad (Vargas, Acosta, & Tequen, 2020). Una fase con síntomas leves puede ir seguida de una fase con síntomas graves y una fuerte sensación de enfermedad, por lo que, los síntomas típicos como fiebre o tos también pueden estar completamente ausentes.

Dado que existe un alto nivel de infectividad en el período anterior a la aparición de los síntomas, una proporción importante de personas se infecta en 1 a 2 días en personas que ya son infecciosas pero que aún no presentan síntomas (Berghezan & Suárez, 2021). No se puede cuantificar con precisión qué tan grande es esta proporción, ya que en muchos de los estudios el inicio de los síntomas no se definió o no se definió lo suficiente.

La duración desde la infección hasta el inicio de la propia capacidad de infectarse (contagiosidad) es tan variable como el período de incubación. Sin embargo, a partir de observaciones individuales, se puede concluir que son posibles intervalos muy cortos hasta el inicio de la infección, es decir, la infección de otras personas al día siguiente de la propia infección, posiblemente incluso el mismo día (Carrasco, 2020). Por último, es probable que también haya infecciones de personas que estaban infectadas e infecciosas, pero que no enfermaron en absoluto (transmisión asintomática); sin embargo, estas infecciones probablemente juegan un papel secundario.

Para reducir el riesgo de transmisión, el rápido aislamiento de las personas que dieron positivo en la prueba, la identificación y la cuarentena temprana de las personas de contacto cercano son efectivas en las tres constelaciones (Tesini, 2021). Por tanto, mantener la distancia de otras personas, adherirse a las reglas de higiene, usar mascarilla (todos los días) son medidas que en particular previenen la transmisión de infecciones (aún) no detectadas.

2.2.3.1 Tiempo de incubación e intervalo de serie

El período de incubación indica el tiempo desde la infección hasta el inicio de la enfermedad. En la mayoría de los estudios, el tiempo medio de incubación (mediana) es de 5 a 6 días. Varios estudios calcularon el momento en el que el 95% de los infectados habían desarrollado síntomas; el percentil 95 del período de incubación fue



de 10 a 14 días (Bermeo, Díaz, & Moscoso, 2021). El intervalo de serie define el intervalo medio desde el comienzo de la enfermedad de un caso contagioso hasta el comienzo de la enfermedad de un caso infectado por este.

El intervalo de serie es más largo que el período de incubación si la infección no ocurre hasta que un caso se ha vuelto sintomático. Para las infecciones por SARS-CoV-2, se ha comprobado la transmisión por personas asintomáticas, por lo que esto no se aplica; a partir de ello, se estima que el intervalo serial mediano para el SARS-CoV-2 es de cuatro días (rango intercuartílico: 3 – 5 días) (Grein, Ohmagari, Shin, Díaz, & Asperges, 2020). Sin embargo, en principio, el intervalo serial no es una propiedad estable de un patógeno, sino que depende también dependen de las características de la sociedad en la que se propaga un virus.

2.2.3.2 Índice de manifestación

El índice de manifestación describe la proporción de infectados que realmente se enferman, por lo que, en la literatura se reportan diferentes índices de manifestación. Esto se debe, entre otras cosas, al hecho de que las personas con enfermedades asintomáticas a menudo no se someten a pruebas, además, las situaciones de investigación en diferentes entornos, así como las poblaciones investigadas, pueden diferir enormemente (Rey, Gil, Lastra, & Hidalgo, 2021). Por ejemplo, las personas más jóvenes sin enfermedades previas solo podrían haber sido examinadas una vez, y posiblemente solo durante una fase temprana de la infección y sin saber si los síntomas se desarrollarían más tarde, razón por lo que, los índices de manifestación se estiman en 55 – 85% en varias revisiones de estudios referenciados a la Organización Mundial de la Salud.

2.2.3.3 Diagnóstico

La infección por SARS-CoV-2 se presenta con un espectro de síntomas amplio pero inespecífico, por lo que los diagnósticos virológicos son el pilar de la detección, notificación y control de la infección. Se puede encontrar información completa sobre la indicación e implementación de las pruebas, así como sobre la evaluación de los resultados, en las notas sobre las pruebas de pacientes para la infección por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2 recopiladas por la Organización Mundial de la Salud y la Organización Panamericana de la Salud (2021). Como ya se sabe la prueba de elección es la PCR (Reacción en cadena de la polimerasa), pero es indispensable



disponer de pruebas rápidas pero con una buena sensibilidad, otras pruebas para diagnóstico de Covid-19 son las pruebas de detección de antígenos y de detección de anticuerpos (IgG, IgM) (Onoda & Martínez, 2020).

2.2.4 Manifestaciones, complicaciones y consecuencias a largo plazo

El Covid-19 puede manifestarse de muchas formas y no solo en los pulmones, sino también en otros sistemas de órganos. Los lugares de manifestación dependen, entre otras cosas, de la densidad de los receptores ACE2 en los tejidos, que permiten que el virus ingrese a la célula (Dorati, Mordujovich-Buschiazzo, Scalari, & Marín, 2020). Además de los efectos citopáticos directos (cambio de células), se han observado reacciones inmunes excesivas y trastornos circulatorios como resultado de la hipercoagulabilidad.

2.2.4.1 Enfermedades pulmonares

El SARS-CoV-2 suele provocar infecciones respiratorias, por lo que, la neumonía generalmente puede desarrollarse en la segunda semana de la enfermedad, que puede progresar a un SDRA ventilado (síndrome de dificultad respiratoria aguda), que puede requerir saturación de oxígeno de la sangre fuera del cuerpo (ECMO).

2.2.4.2 Síntomas y trastornos neurológicos

Los síntomas neurológicos incluyen dolor de cabeza, trastornos del olfato y del gusto, mareos, confusión y otras alteraciones. También se han descrito síntomas neuropsiquiátricos o cuadros clínicos, encefalopatías y accidentes cerebrovasculares (meningitis) asociados al SARS-CoV-2.

2.2.4.2 Síntomas gastrointestinales

Una infección por SARS-CoV-2 puede asociarse con síntomas gastrointestinales (náuseas, pérdida de apetito, vómitos, dolor abdominal, diarrea) y disfunción hepática, por lo que tratamientos con fármacos como remdesivir puede asociarse con una prescripción temprana y adecuada al nivel de complicación que mantenga el paciente en el periodo de virulencia.



2.2.4.3 Síntomas y enfermedades cardiovasculares

La afectación cardíaca se pudo demostrar sobre la base de enzimas cardíacas elevadas o troponina en algunos de los pacientes, incluidos niños y pacientes con un curso leve o moderado. Con infecciones respiratorias graves en particular, varios pacientes experimentan enfermedades cardiovasculares, que incluyen daño miocárdico, miocarditis, infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardíaca, arritmias cardíacas y eventos tromboembólicos venosos (Agustin, Hallek, & Nitschmann, 2020). En los ciclos graves de Covid-19, el aumento de la coagulación sanguínea patológicamente se asocia con un mayor riesgo de tromboembolismo, incluso en las extremidades inferiores, así como de la arteria pulmonar y la embolia cerebrovascular y el posible daño consecuente.

2.2.5 Remdesivir

El uso de remdesivir en el tratamiento de pacientes con Covid-19, considera la controversial situación de los datos sobre ello, ya que es un fármaco antiviral que se discutió desde el principio como una posible opción de terapia, muchos hospitales también utilizaron el fármaco en la primera fase. Los datos iniciales habrían indicado que remdesivir tenía efectos beneficiosos y era seguro, con lo que, en un estudio aleatorizado, los pacientes con Covid-19, tratados con remdesivir se recuperaron más rápido que los pacientes del grupo de control; sin embargo, ese era solo el caso si todavía estaban razonablemente sanos. Por el contrario, el tratamiento apenas tuvo efecto en los pacientes de cuidados intensivos (Liang, 2020).

Por lo tanto, en dos estudios adicionales, el fármaco solo se probó en pacientes con un curso leve a moderado, con lo que, en ello, también hubo una tendencia hacia un mejor curso con remdesivir; el tratamiento que duró más de cinco días y no trajo ninguna ventaja adicional. Por el contrario, el estudio de la OMS para remdesivir es aleccionador, ya que no presentó ningún efecto sobre la mortalidad hospitalaria (García-Vidal, y otros, 2021). En consecuencia, remdesivir probablemente tiene poco o ningún efecto sobre el Covid-19 y si tiene un efecto, solo en pacientes menos enfermos y luego solo en la recuperación y no en la mortalidad, como se han resumido en los datos de estos estudios.

Actualmente, remdesivir es el único fármaco que ha pasado los ensayos clínicos y está aprobado para el tratamiento de Covid-19. Sin embargo, como se mencionó los resultados de dos estudios recientes son decepcionantes con respecto a la influencia

del fármaco en la supervivencia del paciente. Si remdesivir se administra más tarde en la enfermedad, tiene, según los resultados provisionales, de la OMS no afecta la mortalidad. Remdesivir tiene una aprobación limitada para el tratamiento de Covid-19 en adultos y adolescentes (≥ 12 años, ≥ 40 kg de peso corporal) con neumonía que requiere un suministro adicional de oxígeno (Beigel, 2020). La base de la aprobación condicional fue el Ensayo de Tratamiento Adaptativo, que encontró un tiempo medio de recuperación de diez días versus 15 días para placebo en pacientes adultos hospitalizados con Covid-19 y afectación del tracto respiratorio inferior; consecuentemente, los pacientes que habían estado sintomáticos durante diez días o menos y los que necesitaban oxígeno adicional pero no estaban conectados a un ventilador, se beneficiaron más del fármaco.

A continuación, se presenta la composición de datos de la actividad potencial de remdesivir contra Covid-19:

Tabla 2.

Descripción de datos Remdesivir

Dato	Descripción
<i>Clasificación</i>	Análogo de nucleósido
<i>Justificación de uso</i>	Fármaco antivírico de amplio espectro. Se ha estimado sobre actividad <i>in vitro</i> contra Covid-19.
<i>Mecanismo de acción</i>	Análogo de adenosina, inhibe ARN polimerasas dependientes de ARN. Una vez incorporado al ARN viral en la posición i, RDV-TP termina la síntesis de ARN en la posición i + 3. Debido a que RDV-TP no causa la terminación inmediata de la cadena. El fármaco parece evadir la corrección de pruebas por exoribonucleasa viral.
<i>Precauciones</i>	Se prevé revisar su utilización y aplicación sobre pacientes con insuficiencia renal. Puede desarrollar hipersensibilidad y situaciones estimadas con perfusión. Alto riesgo de enzimas hepáticas.

Fuente: (Consortio de Ensayos Solidarios de la Organización Mundial de la Salud, 2020)

Un análisis *post-hoc* del Ensayo de Tratamiento Adaptativo, también mostró una ventaja de mortalidad para remdesivir frente a placebo en pacientes que recibieron oxígeno de bajo flujo. Los resultados apuntan en la misma dirección sobre los datos recientemente publicados en Estados Unidos, Reino Unido y Canadá, que mostraron que el tiempo hasta la mejora clínica fue significativamente más corto con remdesivir



que con el grupo de control; además, la tasa de mortalidad a 28 días fue menor que en el grupo de control (7,7% frente a 14,0%) (Grein, Ohmagari, Shin, Díaz, & Asperges, 2020). Las interacciones farmacológicas son comunes y pueden afectar los resultados del paciente, por ello, los medicamentos que se someten a una aprobación de emergencia tienen menos pruebas de drogas con aprobación previa para identificar posibles interacciones.

Remdesivir es un medicamento antiviral aprobado de emergencia para tratar a pacientes hospitalizados con infecciones por Covid-19, con lo que, también es un profármaco análogo de nucleótidos que sufre conversiones metabólicas intracelulares en su metabolito activo. Sobre ello, se prevé su uso en pacientes con diagnóstico de neumonía Covid-19 que desarrollan una crisis de dolor agudo secundario a una interacción fármaco – fármaco, por lo que, la literatura plantea un posible mecanismo de interacción (Izovich, Tortosa, Donato, Malla, & Torales, 2021).

2.2.5.1 Efectos adversos del Remdesivir

Los efectos adversos del fármaco se identifican con síntomas gastrointestinales, niveles elevados de transaminasas, aumento del tiempo de protrombina y reacciones de hipersensibilidad. Se deben realizar pruebas de función hepática y tiempo de protrombina en todos los pacientes antes de la administración de remdesivir y durante el tratamiento según esté clínicamente indicado. Por tanto, es posible que sea necesario suspender el tratamiento si los niveles de alanina transaminasa aumentan a más de diez veces el límite superior de lo normal y se debe suspender si se observa un aumento en el nivel de alanina transaminasa y signos de inflamación hepática (Beigel, 2020).

La patogenia de la neumonía inducida por SARS-CoV-2 se explica mejor en dos etapas, una fase temprana y una tardía, la **fase temprana** se caracteriza por la replicación viral que resulta en daño tisular directo mediado por virus, que es seguida por una **fase tardía** cuando las células huésped infectadas desencadenan una respuesta inmune con el reclutamiento de linfocitos T, monocitos y reclutamiento de neutrófilos que liberan citocinas como factor de afección (Liang, 2020). En el COVID-19 severo, la sobreactivación del sistema inmunológico da como resultado una tormenta de citocinas: Interferón tipo I (INF α y β), Factor de necrosis tumoral (TNF), interleucina 1, 6, 12, 15 18 entre otras; caracterizada por la liberación de altos niveles



de citocinas, en la circulación, lo que provoca una respuesta inflamatoria local y sistémica (Suárez & Villegas, 2020).

Aunque el sistema respiratorio es el objetivo principal como se describió anteriormente, puede afectar otros sistemas de órganos importantes como el tracto gastrointestinal, el sistema hepatobiliar, cardiovascular, renal y nervioso central (Ader, 2020). La disfunción orgánica inducida, en general, se explica posiblemente por uno o una combinación de los mecanismos propuestos, como la toxicidad viral directa, la lesión isquémica causada por vasculitis, trombosis o tromboinflamación, desregulación inmunitaria y renina – desregulación del sistema de angiotensina – aldosterona.

3. METODOLOGÍA

3.1 Tipo de investigación

La presente investigación es de tipo descriptivo, debido a que describe el escenario actual del empleo de remdesivir en el tratamiento de Covid-19, desde el contexto bibliográfico, considerando el acervo de investigaciones y artículos científicos desarrollados desde su utilización en este corto periodo de tiempo 2019 – 2021, que describe estudios recopilados de pacientes donde se les ha aplicado este tratamiento inicial. Por tanto, el estudio describe la revisión de la literatura actual en el contexto farmacéutico, sanitario y médico sobre la relevancia que tiene la investigación científica para hacer frente a esta nueva enfermedad.

3.2 Enfoque de investigación

El enfoque de investigación es cualitativo, debido a que cualifica la información obtenida a través de una revisión bibliográfica actualizada y vigente, detallando el proceso de investigación y la relevancia del estudio en la atención de pacientes que han sido evaluados en el potencial efecto preventivo o anticoronavirus que tiene remdesivir sobre el Covid-19. Por tanto, su estudio se identifica como un aporte al desarrollo farmacéutico y sanitario, considerando el escenario actual que ha llevado a las organizaciones de salud pública en Ecuador (Ministerio de Salud Pública), en América Latina y el mundo, a realizar mayores estudios en la búsqueda de datos que aporten al conocimiento, prevención y tratamiento de esta enfermedad, como amenaza para la salud humana.



3.3 Técnicas e instrumentos de investigación

La técnica de investigación es la búsqueda de información a través de base de datos cualificadas de información sobre estudios médicos, sanitarios y farmacéuticos, mediante PubMed, ResearchGate, Cochrane, Doverpress, Medrxiv, Sciencedirect y Taylor & Francis, como elementos de datos recopilados. Además, se obtuvo información de ClinicalTrials.gov y la Organización Mundial de la Salud (OMS). La búsqueda se limitó a artículos científicos publicados desde diciembre 2019 hasta el presente año, como periodo de tiempo referencial.

Para esta búsqueda se utilizó palabras clave, en elementos de búsqueda, tales como: remdesivir, remdesivir Covid-19, coronavirus – remdesivir, remdesivir SARS CoV 2, encontrándose un aproximado de 742 artículos, de los cuales se incluyeron 19 artículos científicos referenciales. En consecuencia, para la selección de artículos como primer filtro se tomó en cuenta que el título tenga relación con el fármaco y la enfermedad en estudio, seguida de una fase de lectura en síntesis de la investigación, para analizar la pertinencia y relevancia de la información como parte de la revisión bibliográfica.

3.4 Criterios de inclusión y exclusión

Como criterios de inclusión se seleccionaron los ensayos clínicos aleatorizados, estudios farmacológicos clínicos, estudios experimentales y ciertos casos clínicos del remdesivir, revisiones sistemáticas, así también de aquellos que aporten información sobre reacciones adversas de dicho fármaco sin restricción lingüística. Como criterio de exclusión se descartaron los artículos que no tengan relación con la terapia farmacológica, artículos acerca de estudios moleculares del virus, los artículos relacionados a otras patologías y artículos de opinión. Previamente a la selección definitiva se evaluó cada artículo mediante una serie de preguntas obtenidas de *Guidelines for performing Systematic Literature reviews in Software Engineering Version 2.3*, el cual evaluó cada artículo de manera cuantitativa. Las preguntas seleccionadas para la calificación en cuanto al diseño fueron las siguientes:

1. Objetivos están claramente definidos,
2. Población(es) del estudio y los criterios de inclusión y exclusión,
3. Existe un grupo de comparación o de control,



4. Métodos de recopilación de datos se describen adecuadamente,

En cuanto a la calificación del análisis del artículo las preguntas fueron: propósito del análisis es claro, información de efectos secundarios, hallazgos negativos, informe de implicaciones para la práctica. La puntuación de la calificación se ha establecido en escala Likert de valoración del 1 al 5; siendo 1 la puntuación más baja y 5 la más alta. A continuación, se describe la valoración de manera específica: 1) Totalmente en desacuerdo, 2) Desacuerdo, 3) Ni acuerdo ni desacuerdo, 4) De acuerdo, 5) Totalmente de acuerdo. Con ello, se procedió a determinar la suma, el promedio y la desviación estándar de cada artículo con lo que se validó si es o no relevante. Para los resultados se realizó una tabla resumen con los artículos. Del mismo modo se evaluó su efecto anticoronavirus mediante el análisis de cada artículo incluido en donde se evalúa el porcentaje de pacientes que presentaron mejoría clínica, lo cual se ve detallado en la siguiente tabla.

4. RESULTADOS

Tabla 3.

Resumen de los datos extraídos de los artículos referenciales

No.	Autor	Año	Ciudad/País	Título	Diseño de estudio	Tamaño de muestra	Dosis/Frecuencia	Eventos adversos notificados	Comentarios/hallazgos clave
001	Wang, Y et al	2020	Wuhan/China	Remdesivir en adultos con COVID-19 grave: un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	Ensayo doble ciego, controlado con placebo aleatorizado	N=237 158=Remdesivir 79=Placebo	Día 1= 200 mg Día 2-10=100mg QD	N=155=66% Estreñimiento=21=14% Hipoalbuminemia=20=13% Hipopotasemia=18=12% Anemia=18=12% Trombocitopenia=16=10%	Grupo remdesivir: 92 (61%) recuperados 22 (15%) muertos Grupo placebo: 45 (58%) recuperados 10 (13%) muertos
002	Goldman, J et al	2020	Estados Unidos, Italia, España, Alemania, Hong Kong, Singapur, Corea del Sur y Taiwán	Remdesivir durante 5 o 10 días en pacientes con COVID-19 grave	Ensayo de Fase 3 aleatorizado abierto	N=397 Grupo de 5 días=200 Grupo de 10 días=197	Día 1= 200 mg Día 2-5=100 mg Día 2-10=100 mg QD	Grupo 5 días=141=70% Náuseas: 20=10% Estreñimiento=13=6% Hipopotasemia=10=5% Hipotensión=9=4% Insomnio=10=5% Grupo 10 días=145=74% Náuseas: 17=9% Estreñimiento=13=7% Hipopotasemia=12=6% Hipotensión=12=6% Insomnio=11=6%	Grupo 5 días: 65% grupo 10 días: 54% recuperados

								%		
003	Ader, F	2020	Francia	Protocolo para el ensayo DisCovVeRy: ensayo multicéntrico, adaptativo y aleatorizado de la seguridad y eficacia de los tratamientos para Covid-19 en adultos hospitalizados	Ensayo multicéntrico, adaptativo y aleatorizado	N=2750	Día 1= 200 mg Día 2-10=100 mg IV durante 30-60 min			
004	Grein, J et al	2020	Estados Unidos, Europa Canadá y Japón	Uso compasivo de Remdesivir para pacientes con Covid-19 grave	Ensayo aleatorizado	N=61 N=8 excluidos N=53 incluidos Grupo de 3 días= 3 Grupo de 5 días=10 Grupo de 10 días= 40	Día 1= 200 mg Día 2-10=100 mg QD	Ventilación invasiva N=34 Sarpullido=3=9 % Hipotensión=3=9 % Hipernatremia=3=9 % Diarrea =3=9 % Trombosis venosa profunda=3=9	Soporte De oxígeno no invasivo N=19 Sarpullido=1=5 % Hipotensión =1=5 % Hipernatremia=0 Diarrea=1=5 % Trombosis venosa profunda=0	Presentaron mejoría clínica: 36 (68%) muertes: 7 pacientes (13%)



								%		
005	Beigel, J et al	2020	Estados Unidos, Dinamarca, Reino Unido, Grecia, Alemania, Corea, México, España, Japón y Singapur	Remdesivir para el tratamiento de Covid-19 – Informe final	Ensayo doble ciego aleatorizado y controlado con placebo	N=1062 Remdesivir=541 Placebo= 521	Día 1= 200 mg Día 2-10=100mg QD	Grupo remdesivir=131 Insuficiencia respiratoria=47 =8.8%	Grupo placebo=163 Insuficiencia respiratoria =80=15.5%	Grupo remdesivir=399 (73%) recuperados Mortalidad al día 15=6,7% Grupo placebo=352, mortalidad al día 15=11.9%
006	Lee, Ch et al	2020	Corea	Experiencia clínica con el uso de Remdesivir en el tratamiento del síndrome respiratorio agudo severo Coronavirus 2: una serie de casos	Serie de casos retrospectiva	N=10 Grupo 5 días: N=6 Grupo 10 días: N=4	Día 1= 200 mg Día 2-5=100 mg Día 2-10=100 mg QD	Elevación de transaminasas hepáticas=50% Nauseas=30 Diarreas= 10% Insomnio= 10%	Todos los pacientes se recuperaron de COVID-19 o mejoraron según sus síntomas clínicos y resultados de laboratorio y radiológicos. Sin embargo, no se puede confirmar la eficacia de RDV porque los pacientes habían	



									recibido previamente lopinavir / ritonavir o HCQ
007	Dubert, M et al	2020	Francia	Estudio de caso clínico de los primeros cinco pacientes con COVID-19 tratados con remdesivir en Francia	Serie de casos	N=5	Día 1= 200 mg Día 2-10=100 mg QD	2/5=lesión renal aguda 2/5=erupción maculopapular	Dos pacientes fallecieron
008	Durante-Mangoni, E et al	2020	Italia	Experiencia inicial con remdesivir en neumonía por SARS-CoV-2	Reporte de casos	N=4	Día 1= 200 mg Día 2-10=100 mg QD IV durante 1h	3/4= elevación de transaminasas	Un paciente falleció
009	Pasquini, Z et al	2020	Italia	Efectividad del remdesivir en pacientes con COVID-19 bajo ventilación mecánica en una UCI italiana	Estudio observacional retrospectivo	N=51 Grupo Remdesivir: N=25 Grupo control: N=26	Día 1= 200 mg Día 2-10=100 mg QD IV	No se reportó RAM	Grupo Remdesivir= 5 fallecieron por complicación de COVID
				Efecto de Remdesivir		N=596 N=584		Grupo	Grupo Presentaron RAM: Grupo 5



010	Spinner, C et al	2020	Estados Unidos, Europa y Asia	frente a la atención estándar sobre el estado clínico a los 11 días en pacientes con COVID-19 moderado	Ensayo de Fase 3 aleatorizado	incluidos Grupo 10 días: N=197 Grupo de 5 días: N=199 Atención estándar=200	Día 1= 200 mg Día 2-10=100 mg QD IV	Remdesivir Náuseas: 10% Hipopotasia: 6% Dolor de cabeza: 5%	estándar Náuseas: 3% Hipopotasia: 2% Dolor de cabeza: 3%	días: 51% Grupo de 10 días: 59% Grupo estándar: 47% Mortalidad Grupo 5 días: 2 (1 %) Grupo de 10 días: 3 (2%) Grupo estándar: 4 (2%)
011	Olender, S et al	2020	Columbia, Estados Unidos	Remdesivir para COVID-19 severo versus una cohorte que recibe atención estándar	Ensayo de fase 3 aleatorizado y abierto	Grupo remdesivir: 312 Grupo no Remdesivir: 818	El día 14, el 74,4% de los pacientes de la cohorte con remdesivir se había recuperado frente al 59,0% de la cohorte sin remdesivir (razón de posibilidades ajustada 2,03: intervalo de confianza del 95% 1,34–3,08, p <0,001).	El día 14, el 7,6% de los pacientes de la cohorte con remdesivir había muerto frente al 12,5% de la cohorte sin remdesivir (razón de posibilidades ajustada 0,38, intervalo de confianza del 95%: 0,22-0,68, p = 0,001).		



012	García, C et al	2021	España	Real life use of remdesivir in hospitalized patients with COVID-19	Estudio descriptivo	N=123	Día 0: 200 mg Día 1-9: 100 mg	Elevación de transaminasas hepáticas	Mortalidad= 5 de 123 (4.1%)
013	Consortio De Ensayos Solidarios de la OMS	2020		Fármacos antivirales reutilizados para Covid-19: resultados de ensayo solidario de la OMS provisional	Ensayo aleatorizado controlado	Grupo Remdesivir: N=2750 N=2743 incluidos Grupo no Remdesivir: N=2708	Día 0: 200 mg Día 1-9: 100 mg	No reporta	Grupo Remdesivir= 301 fallecieron Grupo No remdesivir= 303 fallecieron
014	Ciencias de Galaad	2020	Estados Unidos, Europa y Asia.	Estudio para evaluar la seguridad y actividad antiviral de Remdesivir (GS-5734) en pacientes con enfermedad moderada con coronavirus (COVID-19) en comparación con el tratamiento	Ensayo aleatorizado de Fase 3	N=1113 Grupo 5 días: N=199 Grupo 10 días: N=197 Grupo Terapia estándar: N=200 Grupo de extensión:	Grupo 5 días: Día 1: 200 mg Día 2-5: 100 mg	Grupo 5 días: Estreñimiento: 4.19% Diarrea: 6.28% Náuseas: 9.95% Hipopotasemia: 5.24% Dolor de cabeza: 5.24%	
							Grupo 10 días Día 1: 200 mg Día 2-10: 100 mg	Grupo 10 días Estreñimiento: 2.59% Diarrea: 5.18% Náuseas: 9.33% Hipopotasemia: 6.74% Dolor de cabeza: 5.18%	



				estándar		N=517	Grupo terapia estándar	Grupo terapia estándar: Estreñimiento: 4.50% Diarrea: 7% Náuseas: 3% Hipopotasemia: 2 % Dolor de cabeza: 2.5%	
							Grupo extensión	Grupo extensión: Estreñimiento: 5.17% Diarrea: 5.57% Náuseas: 8.15% Hipopotasemia: 4.57% Dolor de cabeza: 5.37%	
015	Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas	2020		Ensayo de tratamiento adaptativo de COVID-19 (ACTT)	Estudio adaptativo aleatorizado doble ciego aleatorizado o doble ciego	N=572 Grupo Remdesivir: N=286 Grupo Placebo: N=286	Grupo Remdesivir Día 1: 200 mg Día 2-10: 100mg	Grupo Remdesivir Anemia: 7.89% Linfopenia: 2.44% Pirexia: 7.14 % Disminución de la tasa de filtración glomerular: 10.34%	
							Grupo Placebo: Día 1: 200 mg placebo Día 2-10: 100 mg placebo	Grupo Placebo Anemia: 10.08% Linfopenia: 5.81% Pirexia: 6.20% Disminución de la tasa de filtración glomerular: 14.34%	
							Grupo 5 días:		

016	Lee, Ch, et al	2020	Corea	Experiencia clínica con el uso de Remdesivir en el tratamiento del síndrome agudo severo Coronavirus 2: una serie de casos	Serie de casos	N=10 Grupo 5 días: N=5 Grupo 10 días: N=5	Día 1: 200 mg Día 2-5: 100 mg Grupo 10 días: Día 1: 200 mg Día 2-10: 100 mg	Elevación transaminasas: 50% Nauseas: 30% Diarrea: 10% Insomnio: 10%	
017	Augustin, M; Hallek, M & Nitschman nS.	2020	Alemania	Remdesivir para pacientes con COVID-19 grave	Estudio observacional abierto prospectivo o no controlado	N=61 N=53 incluidos	Día 1: 100 mg Día 2-10: 100 mg	60% 32 de los 53: aumento de enzimas hepáticas, diarrea, erupción cutánea 23% presentaron choque séptico, lesión renal aguda e hipotensión	13% (7 de los 53) fallecieron Riesgo muerte fue mayor en pacientes mayores de 70 años
018	Tsuzuki, S, et al	2021	Japón	Eficacia del remdesivir en pacientes japoneses hospitalizados con COVID-19: un gran estudio observacional que utilizó el COVID-19 Registry Japan	Estudio observacional	Pacientes: 1,907 N=96 Grupo 5 días: N=54 Grupo 10 días: N=22 Grupo menor a 5 días: N=5 Grupo 3 días: N=3 Grupo 4 días: N=2 Grupo 6-9 días: N=10 Grupo casos:	Día 1: 200 mg Día 2-10: 100 mg	En una cohorte emparejada con PS, riesgo de muerte (12,2% frente a 13,3%; P = 1,0); riesgo de IMV / ECMO (5,4% frente a 4,6%; p = 0,757); la duración de la estancia en la unidad de cuidados intensivos (6 frente a 6 días; P = 0,473) y la duración de la VMI (13 frente a 5 días; P = 0,509) no fueron diferentes entre	Los en el grupo de casos fue más largo que en el grupo de control (14 frente a 11 días; P <0,001). Remdesivir puede no tener un efecto positivo.



						N=74 Grupo control: N=195		los grupos de casos y controles.	
019	Kalligeros, M, et al	2020	Estados Unidos	Comparación del uso de Remdesivir con la atención de apoyo en pacientes hospitalizados con COVID-19 grave: una experiencia en un solo centro	Estudio observacional	Grupo Remdesivir N=158 N=99 incluidos Grupo cuidados de apoyo N= 554 N=125 incluidos	Día 1: 200 mg Día 2-10: 100 mg	<p>Grupo Remdesivir Lesión renal aguda: 54 (14%) Aumento AST/ALT: 100 (35%)</p> <p>Grupo cuidados de apoyo Lesión renal aguda: 50 (17%) Aumento AST/ALT: 91 (31%)</p>	Tasa de mortalidad: Grupo Remdesivir: 7.1% Grupo cuidados de apoyo: 13.6%

Elaborado por: Paola Fernanda Togra Condo y Carlos Xavier Gómez Sánchez



5. DISCUSIÓN

La discusión de la presente revisión bibliográfica manifiesta hallazgos consistentes sobre los datos recolectados, desde donde el estudio denominado Remdesivir en adultos con Covid-19 grave: Un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de los autores Yeming Wang y Dingyu Zhang (2020), manifiesta que hasta la actualidad (16 de mayo de 2020), no se han reunido suficientes estudios para verificar y cualificar la eficacia de este fármaco en el tratamiento de pacientes. Para ello, el estudio realizó un ensayo aleatorio en hospitales de Hubei en China, con adultos mayores de 18 años, pacientes de Covid-19, hospitalizados. Estos pacientes fueron reclutados hasta aproximadamente 12 días, presentando un criterio de valoración desde el inicio hasta el día 28, donde no se pudo determinar que el fármaco mejoró el estado de los pacientes de manera significativa; por tanto, la dosificación de remdesivir intravenoso tuvo tolerancia, más no efectos clínicos sobresalientes, pero se pudo estimar que hubo una reducción numerosa de parámetros clínicos que pueden estimarse como una mejoría de salud, aunque no de manera decisiva.

Esto se contrasta con la investigación de Goldman et al., (2020), denominado: Remdesivir durante 5 a 10 días en pacientes con Covid-19 grave, donde se realizó un ensayo de fase 3, aleatorizado, abierto, que incluyó pacientes hospitalizados con coronavirus, en una muestra de 397, de los cuales se tuvo a 200 pacientes durante 5 días y 197 en 10 días. De ello, el estudio no obtuvo una diferencia sobresaliente en un período de cinco (5) días y un ciclo de diez (10) días utilizando remdesivir en tratamiento, más en ambos grupos se obtuvo una distribución de estado clínico similar, en aquellos que inicialmente se aplicó el fármaco en mejoría de 5 días, y el 10 días, posterior al estudio para aquellos que se trató con placebos; consecuentemente, hubo una recuperación con mejor perspectiva médica que en el estudio de Wang & Zhang (2020), que además se realizó en una etapa temprana del actual entorno de pandemia.

En concordancia con los estudios anteriores, considerando factores de resultados en mejoramiento de pacientes (mejoría clínica: 36, equivalente al 68% y muertes: 7 pacientes, equivalente al 13%), escenario que se merece con los estudios anteriormente presentados en esta discusión, se encuentra el estudio de Grein et al., (2020), denominado Uso compasivo de remdesivir para pacientes con Covid-19 grave, realizado como estudio aleatorio sobre tres grupos de pacientes hospitalizados, aplicándose el día uno, una dosis de 200mg, y del día 2 al 10, una dosificación de



100mg. Los resultados de este estudio manifestó un beneficio del uso de remdesivir en el tratamiento, considerando que la mayoría de los pacientes de estudio (68%) presentó una mejoría en su estado de salud, mientras que el porcentaje de muertes fue inferior debido a complicaciones propias de la sintomatología (trombosis venosa profunda); en consecuencia, para este estudio existe una mejor perspectiva de aplicación en el tratamiento, aunque debido al periodo de desarrollo el 11 de junio de 2020, aún se considera una investigación inicial.

Continuando con la discusión del estudio, se compara con el ensayo de Wang & Zhang (2020) y de Grein et al., (2020), el ensayo doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo de remdesivir intravenoso, realizado por John H. Beigel et al., (2020), donde se analizó un total de 1062 pacientes (541 asignados con remdesivir y 521 con placebo), en ello se informó como resultados graves para 131 de los 532 pacientes a los que se aplicó remdesivir, esto representa el 24,6% y en 163 de los 516 pacientes que se aplicó placebo, representando el 31,6%; consecuentemente, aunque los datos demuestran que el tratamiento con remdesivir acortó el tiempo de mejoramiento en el estado de salud por Covid-19 en adultos, también es comparable con la investigación inicial de la discusión, que presenta un mayor grupo recuperado de 61% (Wang & Zhang), y con Goldman et al., (2020), escenario que contrasta con el índice de recuperación de pacientes, dejando mayor margen de eficacia en los estudios iniciales, pero sin desconsiderar los resultados de este estudio. Por tanto, se puede estimar que el tratamiento se fundamenta eficaz, pero sin un margen de eficiencia aplicada de manera estandarizada, por lo que no es decisivo para aporte de investigación (se promueve continuar con los estudios).

El estudio realizado por Choongman Lee, Mi Young Ahn, Kyeongmin Byeon, Jae Phil Choi, Chorom Hahm, Hyeonmok Kim, Suhyun Kim, Tae Ho Kim, JungKyun Oh, Dong Hyun Oh en septiembre de 2020, sobre un grupo de 10 pacientes confirmados con Covid-19 (neumonía grave), manifestó una comparativa con los anteriores ensayos, donde todos los pacientes demostraron mejoramiento en su condición de salud, sin presentar efectos adversos que vayan más allá del grado 2, por lo que, se puede considerar que en la aplicación de tan solo cinco (5) días de remdesivir, los pacientes mejoraron su estado (5 días (n = 5) o 10 días (n = 5) en el ensayo clínico de fase III. de RDV (GS-US-540-5773) realizado por Gilead Sciences). Por tanto, este estudio manifiesta un contraste de información bastante definido en comparación con los estudios anteriores que solo presentaban una parte de los grupos de pacientes para mejoramiento; con lo que, en este ensayo todos mejoraron su estado clínico. Se debe



considerar el número de personas para este estudio, que no supera de las 10 personas, con lo que, aunque representa un aporte al acervo del conocimiento sobre estudios referenciales para determinar la eficacia de la aplicación de remdesivir en pacientes con Covid-19, aún no representa una investigación definitiva que pueda manifestar una viabilidad del 100%, contrastándose con los resultados de mejoramiento en todos los pacientes.

Los ensayos presentados por Dubert et al., (2020) y Durante-Mangoni et al., (2020), manifiestan similitud en contraste con los anteriores estudios, considerando que el número de la muestra en pacientes para ambos, fue de 5 y 4 pacientes, respectivamente, aplicándose el primer día 200mg y del día 2 al décimo, 100mg, de fármaco, con lo que resultó en 2 de 5 con lesión renal aguda y en mismo número en erupción maculopapular y el otro estudio, 3 de 4 evaluación de transaminasas, donde fallecieron 2 de cinco pacientes en el primero y en el comparativo del segundo estudio falleció un paciente de los cuatro. En consecuencia, en estos estudios el nivel de eficacia de remdesivir no obtuvo un índice satisfactorio de aceptación para aplicación del tratamiento, considerando los resultados comparativos con otros estudios (referenciados en este estudio), donde el índice de estado de recuperación en pacientes graves fue mejor que estos ensayos referenciados; en síntesis, la única estimación similar, es que no existe aún una definición estándar para manifestar la viabilidad de manera cierta en la aplicabilidad del tratamiento en pacientes con Covid-19.

El estudio presentado por Pasquini Z. et al., (2020), titulado: Efectividad del remdesivir en pacientes con Covid-19 bajo ventilación mecánica en una UCI italiana, presentó un ensayo con 51 pacientes, de los que 25 se trató con remdesivir. De ello, se demostró un índice de mortalidad menor en estos pacientes, con 56% en comparación con el 92%, lo que, estima un contraste de uso de remdesivir, asociado con mejoramiento del estado de salud de estos pacientes, que manifestó (OR 3,506; IC del 95%: 1,768-6,954; P <0,001), confirmando que la estimación de mortalidad de pacientes con Covid-19, tratados con ventilación mecánica es mayor en comparación con aquellos a los que se aplicó remdesivir, que presentaron un efecto de mejoramiento; consecuentemente, se prevé una mejor especificación de aporte para el uso del fármaco en el tratamiento contra esta enfermedad.

Esta información se contrasta con el estudio presentado por Spinner C. et al., (2020), que, en un ensayo con comparativo, denominado *Efecto de Remdesivir frente a la Atención estándar sobre el Estado Clínico a los 11 días en Pacientes con Covid-19*



moderado, manifiesta un índice no definido de eficacia para el fármaco. Este escenario se presenta, considerando que la distribución de resultados al día 11 entre pacientes atendidos con remdesivir y atención estándar manifestaron un índice de recuperación similar, desestimando una valoración de aporte del fármaco al mejoramiento de la salud, situación que promueve la continuidad del estudio en el acervo del conocimiento clínico y de laboratorio para el tratamiento de esta enfermedad.

El estudio presentado por Olander et al., (2020), en comparación con el estudio de Snipper et al., en el contexto de la atención estándar frente a la atención con remdesivir, desarrolló un ensayo de fase 3 aleatorizado y abierto con una muestra de 1,124 pacientes, divididos en 2 grupos, el primero con 312 que recibió tratamiento con remdesivir y el segundo de 818, que recibió atención estándar. De estos, el análisis comparativo, en el día final del ensayo (14), la aplicación de remdesivir demostró mejoramiento sobresaliente en los pacientes, en aproximadamente el 62% de mitigación de la mortalidad, en comparación de aquellos a los que no se les aplicó el tratamiento, escenario que manifiesta el beneficio del uso del fármaco; por tanto, como estimación concluyente del ensayo, el 74,4% de los pacientes con remdesivir se recuperaron como elemento de demostración del mejoramiento en el cohorte de estudio.

Un estudio descriptivo llevado a cabo por C. García-Vidal, et al., (2021), denominado *Uso de Remdesivir en la Vida real de Pacientes Hospitalizados con Covid-19*, presentó resultados sobre un total de 123 pacientes de 242 ingresados por coronavirus 2, en el hospital, de los que se suministró inicialmente 200mg del fármaco y desde el día 1 al 9, 100mg, los cuales estimaron una elevación de transaminasas hepáticas, generando un índice de mortalidad en 5 de 123, lo que representa un índice porcentual de 4,1% sobre los pacientes de estudio. En consecuencia, este ensayo pudo concluir que el uso de remdesivir sí aporta al descenso de la tasa de mortalidad en los pacientes hospitalizados por Covid, escenario que es contrastado con la investigación del Consorcio de Ensayos Solidarios de la Organización Mundial de la Salud (2020), que realizó una evaluación en 405 hospitales de 30 países, en 11,330 adultos, de los que 2750 recibieron remdesivir, sin resultados definitivos sobre el índice de mortalidad, consecuentemente este estudio se contrasta con el de C. García-Vidal, et al., ya que manifiesta que la administración de remdesivir en pacientes con Covid-19, no presenta mayor incidencia sobre el índice de mortalidad o el mejoramiento significativo del estado de salud, elemento de análisis que es de aporte importante, debido al número de pacientes para muestra y la trascendencia del organismo que lo llevó a cabo.



La comparativa de estudios denominados *Estudio para Evaluar la Seguridad y Actividad antiviral de Remdesivir (GS-5734) en Pacientes con Enfermedad moderada con Coronavirus (COVID-19) en Comparación con el Tratamiento estándar*, realizado por la organización Ciencias de Galaad (2020) y en contraste el Ensayo de tratamiento adaptativo de COVID-19 (ACTT), del Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas (NIAID) (2020), presentan resultados coordinados sobre la literatura actualizada del uso de remdesivir. En el primer estudio, se evaluó la eficacia sobre dos regímenes de remdesivir en base al estado clínico del paciente, con 4891 participantes, de los que resultó que los eventos adversos emergentes del tratamiento (TEAE), manifestaron una evolución sin mayor índice de cambios desde el inicio hasta antes de 30 días, es decir después de la terminación del tratamiento con remdesivir, sin que exista una incidencia sobresaliente sobre el estado clínico de los pacientes. Por tanto, no corresponde un aporte que indique un elemento suplementario para el tratamiento de los pacientes hospitalizados con Covid-19.

En contraste con ello, el segundo estudio (Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas), de fase 3, realizado como ensayo adaptativo, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, se administró sobre una muestra de 572 pacientes, con el propósito de conseguir 400 de ellos en estado de recuperación. De ello, el resultado es que todos manifestaron mejoras al día 29, situación que se contrasta con el primer estudio (Ciencias de Galaad), que no tuvo mayores variaciones entre los días 10 y 30; por ello, manifiesta que debe existir una reevaluación ciega del tamaño de la muestra para presentar un mayor escenario comparativo frente a otros estudios que aporte conocimiento científicamente probado del aporte y beneficio del uso de remdesivir como tratamiento complementario en pacientes con Covid-19.

El estudio realizado por M. Agustin, M. Hallek y S. Nitschmann (2020), denominado Remdesivir para pacientes con Covid-19 grave, como estudio observacional abierto prospectivo no controlado, se aplicó como terapia con remdesivir en un periodo de 10 días y con seguimiento posterior de 28 días sobre 53 pacientes analizados de manera completa. Los resultados manifestaron el fallecimiento de 7 pacientes, representado en 13% de nivel de mortalidad, considerando además que el riesgo se elevó por la edad de los pacientes (mayores de 70 años). Estos resultados concuerdan con el estudio de Shinya Tsuzuki, et al., (2021), aplicado sobre 1,907 de 15,225 pacientes hospitalizados en la red sanitaria de Japón, que sugiere que el uso del tratamiento con remdesivir puede no tener un efecto adecuado sobre los pacientes con Covid-19,



debido a que no existen resultados definitivos que indiquen la reducción de la asistencia respiratoria invasiva, por tanto motivan a una mayor investigación con el fármaco, escenario que aun se encuentra en estudio en 2021 en este país. Finalmente, el estudio de Comparación del uso de remdesivir con la atención de apoyo en pacientes hospitalizados con Covid-19 grave, realizado por Markos Kalligeros, et al., (2020), es congruente con los estudios anteriormente contrastados, considerado que el análisis sobre 224 pacientes, no alcanzó una significación estadística, por lo que, remdesivir no se asocia con una incidencia sobresaliente sobre el riesgo de lesión renal aguda o anomalías de pruebas hepáticas, y consecuentemente esto debe ser confirmado con mayores análisis y estudios controlados.

6. CONCLUSIONES

La presente revisión bibliográfica ha concluido como una compilación de evidencia científica acerca de remdesivir, utilizado como tratamiento en pacientes adultos con Covid-19 en estado moderado a grave. Para ello, se ha proporcionado una tabla con los datos referenciales de 19 artículos sobre el uso de remdesivir en pacientes con coronavirus, los cuales han sido descritos e identificados en las reacciones adversas más frecuentes que presentaron como resultado de las investigaciones llevadas a cabo desde 2020 hasta la actualidad en 2021, considerando el corto periodo de tiempo y la constante evolución científica y médica acerca del tratamiento de esta enfermedad, por lo que, no se puede emitir un criterio uniforme sobre los beneficios o desventajas del uso de remdesivir en tratamiento para este tipo de paciente. Por tanto, la evaluación del potencial efecto anticoronavirus que aporte este fármaco, es subjetiva en el uso y aplicación, considerando la variabilidad de resultados obtenidos a través del corto periodo de tiempo actual que llevan los análisis.

Siendo así, en base a la literatura revisada se evaluó el potencial efecto anticoronavirus del remdesivir, donde se estima que el medicamento es solo para uso restringido de emergencia en pacientes con enfermedad moderada (aquellos con soporte de oxígeno). Por otro lado, teniendo en cuenta la incidencia de las reacciones adversas no se recomienda este medicamento a pacientes con insuficiencia renal grave y un alto nivel de enzimas hepáticas. En base a ello, las instituciones sanitarias en todo el mundo, prevé un protocolo de manejo clínico para pacientes con COVID-19, estimando que la dosis de remdesivir debe ser de 200mg, el día primero seguido de 100 mg, al día durante cuatro días (5 días en total). Sin embargo, la literatura revisada también sugiere que pueda ser administrado con 200 mg el primer día, seguido de 100 mg diarios durante diez días en total. Finalmente, se ha recomendado el uso del



fármaco en estadios tempranos de la enfermedad, para lograr cualquier efecto significativo y debe evitarse en pacientes con enfermedad grave, lo que desestima un uso incidental sobre aquellos que ya se encuentran comprometidos y, en consecuencia, la investigación continua en la actualidad para seguir aportando al desarrollo científico, médico y sanitario en general en la lucha contra esta nueva enfermedad.

7. RECOMENDACIONES

- El uso de remdesivir en pacientes graves debe ser limitado, debido a las consideraciones investigativas que recomiendan su tratamiento en pacientes en estado moderado, por lo que, debe ser observado y evaluado por el sistema sanitario actual y la investigación científica, como un elemento de aporte al tratamiento complementario del Covid-19, más no un elemento de recomposición del estado clínico del paciente de manera decisiva.
- Continuar con la investigación científica en el tratamiento con remdesivir para pacientes con Covid-19, considerando elementos fundamentales del estado clínico, especialmente aquellos comprometidos con insuficiencia renal grave y un alto nivel de enzimas hepáticas, debido a que no se cuenta con un suficiente contenido de acervo literario que fundamente una aplicación efectiva para pacientes en estado grave, y consecuentemente, debe aplicarse con las limitaciones específicas de los estudios referenciales.
- Promover el uso autorizado de remdesivir por parte del sistema de salud público y/o privado, para fomentar la aplicación de tratamientos adecuados a los pacientes que aún no tienen un alto riesgo de progresión de Covid-19, con lo cual, se mitiga el índice de riesgo de mortalidad.



8. BIBLIOGRAFÍA

- Ader, F. (2020). *Protocolo para el ensayo Discovery: ensayo multicéntrico, adaptativo y aleatorizado de la seguridad y eficacia de los tratamientos para COVID-19 en adultos hospitalizados*. Artículo científico, BMJ Public Health Emergency Collection, Biblioteca Nacional de Medicina, París.
- Agencia Europea de Medicamentos. (2020). *Recomendación del uso de Remdesivir*. Informe bioquímico, sanitario, farmacéutico , AEM, París.
- Agustin, M., Hallek, M., & Nitschmann, S. (2020). *Remdesivir en pacientes con COVID-19 grave*. Investigación científica, Universidad de Colonia; Universitätsklinikum Köln, Centro de Investigación Médica, Colonia.
- Barrios, J., & Pech, M. (noviembre de 2020). Fisiopatología, Diagnóstico Molecular y Serológico de Covid-19. *Salud Quintana Roo*.
- Beigel, J. (5 de Noviembre de 2020). Remdisivir para el tratamiento de Covid-19 - Informe final. *The New England Journal of Medicine*, 383(19), 1816.
- Berghezan, A. A., & Suárez, M. (1 de Marzo de 2021). Tratamientos potenciales para COVID-19. (AEP, Ed.) *Revista de Patología Infecciosa*, 41(16), 41.
- Bermeo, X., Díaz, G., & Moscoso, C. (2021). *COVID-19. Reporte de caso clínico*. Investigación científica, Hospital General Córdova, Centro de Investigación Sanitaria , Lima.



- Carrasco, O. V. (11 de Agosto de 2020). Manejo y tratamiento actual del Covid-19. Resumen de Conferencia de Infección por Coronavirus. *Cuadernos Hospital de Clínicas*, 61(2), 49.
- Ciencias de Galaad. (2020). *Estudio para evaluar la seguridad y la actividad antiviral de Remdesivir (GS-5734) en participantes con enfermedad grave por coronavirus (COVID-19)*. Investigación científica, National Library of Medicine, Ciencias de Galaad, Massachusetts.
- Consortio de Ensayos Solidarios de la Organización Mundial de la Salud. (2020). *Fármacos antivirales reutilizados para Covid-19: resultados del ensayo solidario de la OMS provisional*. Investigación científica, OMS, París.
- Delgado, J., Pareja, A., Aguilar, P., Enriquez, Y., Quioz, C., & Valencia, E. (Junio de 2020). SARS-CoV-2 y Sistema Inmune: Una Batalla de Titanes. *Horizonte Medico*, 20(2).
- Dubert, M., Visseaux, B., Isernia, V., Bouadma, L., Deconinck, L., Patrier, J., . . . Francois-Xa. (Septiembre de 2020). Estudio de caso clínico de los primeros cinco pacientes con Covid-19 tratados con remdesivir en Francia. *Revista Internacional de Enfermedades Infecciosas* , 98(13), 294.
- Durante-Mangoni, E., Andini, R., Bertolino, L., Mele, F., Florio, L. L., Murino, P., . . . Zampino, R. (16 de Mayo de 2020). Experiencia inicial con remdesivir en neumonía por SARS-CoV-2. *National Library of Medicine*, 48(5), 779.
- Garcia-Vidal, C., Meira, F., Cózar-Llistó, A., Dueñas, G., Puerta-Alcalde, P., Garcia-Pouton, N., . . . Grafia, N. (2021). *Uso de remdesivir en la vida real en pacientes hospitalizados con COVID-19*. Artículo científico, National Center for Biotechnology Information , National Library of Medicine, Lisboa.
- Goldman, J. D., Lye, D. C., Hui, D. S., Marks, K. M., & Bruno, R. (5 de Noviembre de 2020). Remdesivir durante 5 a 10 días en pacientes con Covid-19 grave. (NEJM, Ed.) *The New England Journal of Medicine*, 383(18), 46.
- González-Zamora, J. A., Quiroz, T., & Vega, A. D. (3 de Marzo de 2021). Tratamiento exitoso con Remdesivir y corticoides en un paciente con neumonía asociada a COVID-19. Reporte de un caso. *Revista Biomédica* , 20(7), 41.
- Grein, J., Ohmagari, N., Shin, D., Díaz, G., & Asperges, E. (11 de Junio de 2020). Uso compasivo de Remdesivir para pacientes con Covid-19 grave. (S. M. Massachusetts, Ed.) *The New England Journal of Medicine*, 382(23), 276.



- Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas. (2020). *Ensayo de tratamiento adaptativo de COVID-19 (ACTT)*. Artículo científico, NIAID, Massachusetts.
- Izcovich, A., Tortosa, F., Donato, M., Malla, C. G., & Torales, S. (2021). *Actualizaciones basadas en evidencia COVID-19. Remdesivir para el tratamiento de pacientes con COVID-19*. Informe de evaluación de tecnologías sanitarias, Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud, CONETEC, Buenos Aires.
- Kalligeros, M., Tashima, K. T., Mylona, E. K., Rybak, N., Flanigan, T. P., Farmakiotis, D., . . . Aakrit. (2020). *Comparación del uso de Remdesivir con la atención de apoyo en pacientes hospitalizados con COVID-19 grave: una experiencia en un solo centro*. National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine. Massachusetts: NIH.
- Lee, C., Ahn, M. Y., Byeon, K., Choi, J. P., Hahm, C., Kim, H., . . . Oh, D. H. (23 de Septiembre de 2020). Experiencia clínica con el uso de Remdesivir en el tratamiento del síndrome respiratorio agudo severo Coronavirus 2: una serie de casos. *National Library of Medicine*, 52(3), 51.
- Liang, T. (2020). *Manual de Prevención y Tratamiento de COVID-19*. Investigación científica, Universidad de Zhejiang, Escuela de Medicina, Zhejiang.
- Ministerio de Salud Pública del Ecuador. (2020). *Lineamientos para el diagnóstico y manejo de COVID-19 en el Ecuador*. Informe de práctica sanitaria por pandemia, MSP, Plataforma Gubernamental de Desarrollo Social, Quito.
- Ministerio de Salud Pública del Ecuador. (2020). *Recomendaciones para el tratamiento hospitalario de la COVID-19 en pacientes adultos. Consenso Multidisciplinario Informado en la Evidencia*. Informe sanitario, MSP, Departamento de Regulación y Control, Quito.
- Ministerio de Salud Pública del Ecuador. (2020). *Reporte inicial de situación pandémica por Covid-19 en Ecuador: Quito*. MSP, Departamento de Regulación y Control. Quito: MSP.
- Ministerio de Salud Pública del Ecuador. (2021). *Informe de casos confirmados y muertes a causa de Covid-19 en el Ecuador: Por región, por provincia*. MSP, Departamento de Regulación y Control. Quito: MSP.



- Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social de España. (2021). *Informe de Posicionamiento Terapéutico de Remdesivir en el tratamiento de la COVID-19*. Informe de posicionamiento terapéutico, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Madrid.
- Nadal, M., & Cols, M. (2021). *Estado actual de los tratamientos para la Covid-19*. Investigación científica, Instituto Nacional Sanitario, Biblioteca Nacional de Medicina, Madrid.
- Olender, S. A., Perez, K. K., Go, A. S., Balani, B., Price-Haywood, E. G., Shah, N. S., & Walunas, T. (2020). *Remdesivir para COVID-19 severo versus una cohorte que recibe atención estándar*. Artículo científico, Universidad de Oxford, Centro de investigación de enfermedades infecciosas, Foster City.
- Onoda, M., & Martínez, M. J. (3 de Abril de 2020). Pruebas Diagnósticas de Laboratorio de Covid-19. *Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria*.
- Organización Mundial de la Salud. (2021). *Índice de contagios, nuevos casos y muertes de coronavirus (Covid-19) en el mundo*. OMS, Departamento de Estadística. París: OMS.
- Organización Mundial de la Salud. (2021). *Manejo clínico de la COVID-19. Orientaciones evolutivas*. Informe sanitario-clínico, OMS, Departamento de Manejo Clínico por Pandemia COVID-19, París.
- Organización Mundial de la Salud; Organización Panamericana de la Salud. (2020). *Guía para el cuidado de pacientes adultos graves con Coronavirus (COVID-19) en las Américas*. Informe sanitario, OMS; OPS, Departamento de Revisión Sanitaria de la OPS para América Latina, Santiago de Chile.
- Organización Panamericana de la Salud. (2021). *Datos de contagios y muertes del nuevo coronavirus Covid-19 en América Latina*. OPS. Santiago de Chile: OPS.
- Palacios, M., Santos, E., Velázquez, M., & León, M. (20 de Marzo de 2021). COVID-19, Una Emergencia de Salud Pública Mundial. *Revista Clínica Española*, 221(1), 55-61.
- Pasquini, Z., Montalti, R., Temperoni, C., Canovari, B., Mancini, M., Tempesta, M., . . . Barchiesi, F. (23 de Agosto de 2020). Efectividad del remdesivir en pacientes con Covid-19 bajo ventilación mecánica en una UCI italiana. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 75(11), 3349.



- Rey, E. J., Gil, M. D., Lastra, C. A., & Hidalgo, M. S. (Abril de 2021). Remdesivir y reducción de mortalidad en pacientes con COVID-19: Análisis sistematizado de subgrupos de los ensayos clínicos. (SEFH, Ed.) *Revista de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria*, 45(01), 8.
- Rodríguez, J. Y., Binaghi, L. E., Maldonado, B., Colín, E. R., & Monsiváis, A. C. (Marzo de 2020). Tratamiento para Covid-19. *Revista Latinoamericana de Infectología*, 33(1), 44.
- Santillán, A., & Palacios, E. (2020). *Actualización en el tratamiento de Covid-19*. Universidad Central del Ecuador, Hospital General Docente de Calderón: Medicina Posgradista. Quito: UCE.
- Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. (2021). *Recomendaciones para la prevención frente al coronavirus SARS-COV-2 en pacientes graves*. Artículo científico, SEIMC, SEI - Sociedad Española de Inmunología, Madrid.
- Spinner, C. D., Gottlieb, R. L., Criner, G. J., López, J. R., Cattelan, A. M., Viladomiu, A. S., . . . T, O. T. (15 de Septiembre de 2020). Efecto de Remdesivir frente a la atención estándar sobre el estado clínico a los 11 días en pacientes con COVID-19 moderado. Un ensayo clínico aleatorizado. *National Library of Medicine*, 324(11), 1053.
- Suárez, A., & Villegas, C. (Julio de 2020). Características y Especialización de la Respuesta Inmunitaria en la Covid-19. *De la Facultad de Medicina*, 63(4).
- Tesini, B. L. (2021). *Coronavirus y síndromes respiratorios agudos (COVID-19, MERS y SARS)*. Investigación científica, Universidad de Rochester, Programa Doctoral en Medicina, Rochester.
- Tsuzuki, S., Hayakawa, K., Matsunaga, N., Terada, M., Suzuki, S., Ohtsu, H., . . . Nakamura, F. (2021). *Eficacia del remdesivir en pacientes japoneses hospitalizados con COVID-19: un gran estudio observacional que utilizó el COVID-19 Registry Japan*. Investigación científica, National Center for Global Health and Medicine, Tokio.
- Vargas, C. M., Acosta, R. G., & Tequen, A. (2020). *El nuevo Coronavirus y la pandemia del Covid-19*. Investigación científica, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Instituto de Medicina Tropical Alexander Von Humboldt, Lima.



Wang, Y., & Zhang, D. (16 de Mayo de 2020). Remdesivir en adultos con COVID-19 grave: Un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. *Revista The Lancet*, 395(16), 71.

Yépez, S., & Bustillos, A. (8 de Enero de 2021). Remdesivir como tratamiento para Covid-19. *Revista Universitaria con Proyección Científica, Académica y Social*, 5(1), 65.

9. ANEXOS

Anexo 1

Código	Título	Base de datos	Artículo relevante: Si/No	Link
001	Remdesivir en adultos con Covid-19 grave: un ensayo multicéntrico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	Pub Med	SI	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7190303/
002	Remdesivir durante 5 o 10 días en pacientes con Covid-19 grave	Pub Med	SI	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32459919/ https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7377062/



				/
003	Protocolo para el ensayo DisCoVeRy: ensayo multicéntrico, adaptativo y aleatorizado de la seguridad y eficacia de los tratamientos para COVID-19 en adultos hospitalizados	Pub med	SI	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7507250/
004	Uso compasivo de Remdesivir para pacientes con Covid-19 grave	Pub Med	SI	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7169476/
005	Remdesivir para el tratamiento de COVID-19-Informe final	Pub Med	SI	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7262788/
006	Experiencia clínica con el uso de Remdesivir en el tratamiento del Síndrome Respiratorio agudo severo Coronavirus 2: una serie de casos	Pub Med	SI	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7533211/
007	Estudio de Caso clínico de los primero cinco pacientes con Covid-19 tratados con Remdesivir en Francia	Pub Med	SI	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7326458/
008	Experiencia inicial con Remdesivir en neumonía por SARS-CoV-2	Pub Med	NO	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7229436/
009	Efectividad del Remdesivir en pacientes con Covid-19 con ventilación mecánica en una UCI italiana	Pub Med	SI	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32829390/
010	Efecto de Remdesivir frente a la atención estándar sobre el estado clínico a los 11 días en pacientes con Covid-19 moderado	Pub Med	SI	https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2769871
011	Remdesivir para Covid-19 severo versus una cohorte que recibe atención	Pub Med	SI	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32706859/



	estándar			
012	Real-life use of remdesivir in hospitalized patients with COVID-19	PubMed	SI	https://seq.es/wp-content/uploads/2021/03/soriano06mar2021.pdf
013	Fármacos antivirales reutilizados para Covid-19: resultados del ensayo de solidaridad de la OMS provisional	Pub Med	Si	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7727327/ https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7727327/
014	Estudio para evaluar la seguridad y la actividad antiviral de Remdesivir (GS-5734™) en participantes con enfermedad moderada por coronavirus (COVID-19) en comparación con el tratamiento estándar	Research Gate	Si	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT04292730?term=Remdesivir&recrs=e&cond=Covid19&draw=2&rank=2
015	Ensayo de tratamiento adaptativo COVID-19 (ACTT)	Research Gate	si	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04280705
016	Experiencia clínica con el uso de Remdesivir en el tratamiento del síndrome respiratorio agudo severo Coronavirus 2: una serie de casos	Cochrane	SI	https://icjournal.org/DOIx.php?id=10.3947/ic.2020.52.3.369
017	Remdesivir para pacientes con COVID-19 grave	PubMed		https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7180673/
018	Eficacia del remdesivir en pacientes japoneses hospitalizados con COVID-19: un gran estudio observacional que utilizó el COVID-19 Registry Japan	Medrxiv	si	https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.03.09.21253183v1.full-text
019	Comparación del uso de Remdesivir con la atención de apoyo en pacientes hospitalizados con	Cochrane	SI	https://academic.oup.com/ofid/article/7/10/ofaa319/5881624



	COVID-19 grave: una experiencia en un solo centro			
--	---	--	--	--

Anexo 2

Calification Quantitative Findings	
No.	Diseño
1	Los objetivos están claramente establecidos
2	La (s) población (es) del estudio y los criterios de inclusión y exclusión se describen en detalle
3	Hay un grupo de comparación o de control
Conducta	
4	Los métodos de recopilación de datos se describen adecuadamente



Análisis	
5	El propósito del análisis es claro
6	Se informan efectos secundarios
Conclusión	
7	Los hallazgos negativos se presentan adecuadamente
8	El informe tiene implicaciones para la práctica



Anexo 3

Código	Calification Quantitative Findings										
	Criterios seleccionados para evaluación	1	2	3	4	5	Suma total	Promedio total	Desviación Estándar total	¿El artículo es relevante?	
		Strongly disagree	Disagree	Neither agree nor disagree	Agree	Strongly agree				Si	No
001	1				4		35	4.37	0.74	X	
	2					5					



	3					5					
	4					4					
	5					5					
	6					5					
	7				3						
	8					4					
002	1					4	33	4.13	0.83	X	
	2				3						
	3				3						



	4					5					
	5					5					
	6					5					
	7				4						
	8				4						
003	1					5	36	4.5	0.53	X	
	2					5					
	3				4						
	4					5					



	5				4						
	6				4						
	7				4						
	8					5					
004	1				4		36	4.5	0.76	X	
	2					5					
	3			3							
	4					5					
	5					5					



	6					5					
	7				4						
	8					5					
005	1			3			34	4.25	0.88	X	
	2					5					
	3					5					
	4				4						
	5					5					
	6				4						



	7			3							
	8					5					
006	1			3			30	3.75	0.92	X	
	2					5					
	3			3							
	4					5					
	5					5					
	6					5					
	7				4						



	8					5					
007	1				4		30	3.75	0.92	X	
	2				4						
	3	1									
	4					5					
	5				4						
	6				4						
	7				4						
	8				4						



008	1			3			25	3.13	7.35	X	
	2			3							
	3	1									
	4			3							
	5				4						
	6			3							
	7				4						
	8				4						
009	1				4		33	4.13	0.83		



	2					5				X	
	3			3							
	4					5					
	5					5					
	6			3							
	7				4						
	8				4						
010	1					5	35	4.38	074	X	
	2				4						



	3			3						
	4				4					
	5					5				
	6						5			
	7				4					
	8						5			
011	1				4		32	4.0	0.76	X
	2				4					
	3					5				



	4			3							
	5					5					
	6			3							
	7				4						
	8				4						
012	1					5	32	4.0	0.92	X	
	2				4						
	3			3							



	4				4						
	5					5					
	6			3							
	7			3							
	8					5					
013	1					5	36	4.5	0.53	X	
	2				4						



	3				4						
	4					5					
	5					5					
	6				4						
	7				4						
	8					5					
014	1					5	34	4.25	0.70	X	
	2					5					
	3				4						



	4			3						
	5				4					
	6				4					
	7				4					
	8					5				
015	1					5	34	4.25	0.89	X
	2					5				
	3					5				
	4				4					



	5					5					
	6			3							
	7			3							
	8				4						
016	1					5	32	4.0	0.93	X	
	2					5					
	3			3							
	4				4						
	5					5					



	6			3							
	7			3							
	8				4						
017	1					5	34	4.25	0.89	X	
	2				4						
	3			3							
	4					5					
	5					5					
	6				4						



	7			3						
	8					5				
018	1			3			34	4.25	0.71	X
	2					5				
	3				4					
	4				4					
	5				4					
	6					5				
	7				4					



	8					5					
019	1			3			34	4.25	0.89	X	
	2					5					
	3					5					
	4				4						
	5					5					
	6			3							
	7				4						
	8					5					

