

# INFORME v.4

15-diciembre-2020

## *Remdesivir como potencial terapia frente a la COVID-19*

*Sección de Innovación y Organización. SNS-O*

### IDEAS CLAVE

- Hasta la fecha, el uso de corticoides (en especial dexametasona) es la única terapia que ha mostrado reducir la mortalidad en pacientes graves de Covid-19.
- Remdesivir (RDV) ha recibido una autorización condicional de comercialización en Europa para tratar la Covid-19 en adultos y adolescentes que presenten neumonía y necesidad de aporte suplementario de oxígeno.
- Un informe preliminar del ensayo abierto **SOLIDARITY**, con 5451 pacientes y promovido por la OMS, no ha hallado diferencias entre RDV y cuidados estándar en términos de mortalidad, necesidad de ventilación o duración de la hospitalización. Un segundo ensayo que aporta solo 237 pacientes (**Wang et al.**) tampoco ha mostrado beneficios con RDV vs placebo en el tiempo hasta mejoría clínica o mortalidad. Por otra parte, el informe final del ensayo **ACTT-1** (1062 pacientes), interrumpido prematuramente y con cegado insuficiente, ha estimado que el tiempo de recuperación de pacientes COVID-19 hospitalizados fue menor con RDV (10 días) que con placebo (15 días), sin diferencias en la mortalidad. Un último estudio con 596 pacientes (**Spinner et al.**) promovido por Gilead, ha descrito una mejoría clínica de importancia clínica incierta en los pacientes Covid-19 tratados con RDV durante 5 días, pero no con la duración de 10 días.
- Ninguno de los estudios mencionados ha estimado variables de carga viral.
- El evento adverso conocido más común de RDV es la elevación de enzimas hepáticas, entre otras reacciones como náuseas, rash o dolor de cabeza.
- No se recomienda su uso concomitante con hidroxicloroquina y debe vigilarse la interacción con rifampicina y antiepilépticos. RDV no altera el intervalo QTc.

Hasta la fecha, el uso de corticoides (en especial dexametasona) es la única terapia que ha mostrado reducir la mortalidad de pacientes graves de Covid-19 (1). Entre las opciones exploradas por la comunidad científica frente al virus SARS-CoV-2, causante de la enfermedad denominada Covid-19, destacan los fármacos con actividad antiviral. El presente informe analiza la evidencia científica mostrada hasta el momento por **remdesivir** (RDV) en el contexto de la actual pandemia.

## INTRODUCCIÓN

La Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (**AEMPS**) ha venido actualizando un documento donde realiza un breve análisis de las alternativas farmacológicas frente al Covid-19 más representativas, describiendo para cada fármaco varios aspectos de interés (2). La sección de RDV ofrece información acerca de su posología, efectos adversos y modo de reconstitución de los viales para su administración intravenosa.

**RDV** es un profármaco análogo del nucleótido adenosina, el cual interrumpe la replicación viral al inhibir la enzima ARN polimerasa del virus (3). Fue desarrollada inicialmente como terapia frente al virus del ébola, si bien en un ensayo clínico registró mayor mortalidad que otras terapias con anticuerpos monoclonales (4). Ha mostrado ser un **fármaco activo** frente al COVID-19 y otros coronavirus (SARS-CoV y MERS-CoV) **en estudios *in vitro* y modelos animales**.

La Agencia Europea del Medicamento concedió a RDV el 3 de julio una autorización condicional de comercialización para el tratamiento de la Covid-19 en adultos y adolescentes > 12 años con neumonía que requiera aporte de oxígeno suplementario (5). Por su parte, la FDA había emitido el 1 de mayo una primera autorización de uso de emergencia en pacientes hospitalizados con Covid-19 grave, seguida de su aprobación definitiva el 22 de octubre para el tratamiento de adultos y adolescentes hospitalizados por Covid-19 (6).

## UNA LECTURA CRÍTICA DE LA EVIDENCIA CLÍNICA

La web de ClinicalTrials.gov (<https://clinicaltrials.gov>) registra alrededor de 20 ensayos clínicos activos iniciados con RDV con al menos un brazo control. **En la actualidad existen cuatro ensayos clínicos con resultados disponibles acerca del uso de RDV en pacientes con COVID-19.**

***WHO Solidarity Trial Consortium. Repurposed antiviral drugs for COVID-19 – interim WHO Solidarity Trial results.  
NEJM. 2020. Doi: NEJMoa2023184.***

Uno de los **proyectos** más ambiciosos ha sido el **ensayo SOLIDARITY**, auspiciado por la **Organización Mundial de la Salud** y en el que han participado centros españoles (7). Una sinopsis del protocolo del estudio se puede consultar en el Registro Español de Ensayos Clínicos (<https://reec.aemps.es>).

Se trata de un ensayo aleatorizado, abierto, multicéntrico y controlado con cuidados estándar, donde se evalúa según un diseño adaptativo la utilidad de cuatro posibles estrategias de tratamiento (lopinavir/ritonavir, remdesivir, lopinavir/ritonavir + interferón  $\beta$  y cloroquina / hidroxiclороquina). Los pacientes debían ser casos

confirmados de Covid-19, hospitalizados y sin historia previa de haber recibido los fármacos en estudio. La variable principal fue la mortalidad por todas las causas, estratificada según la gravedad de la enfermedad (moderada o grave) en el momento de la aleatorización. Como variables secundarias se estimaron la duración de la hospitalización y la necesidad de ventilación mecánica o cuidados intensivos. No se midieron los cambios en la carga viral.

Los **resultados interinos** de la rama que evaluaba RDV se difundió el 15 de octubre a través de un repositorio y el 2 de diciembre como artículo publicado (8). Un total de 5451 pacientes fueron aleatorizados a recibir 200mg de RDV el primer día, seguido de 100mg los 9 días siguientes, o cuidados estándar. En el análisis por intención de tratar pre-especificado no se hallaron diferencias estadísticamente significativas en términos de mortalidad por todas las causas [Riesgo Relativo 0,95 IC95% (0,81-1,11)], ni al analizar esta misma variable en las subpoblaciones con enfermedad moderada o grave. El documento no aporta información cuantitativa sobre las variables secundarias, si bien establece que tampoco se identificaron diferencias en la duración de la hospitalización o la necesidad de ventilación. No se ofrece información relevante acerca de la seguridad del medicamento.

Como consecuencia de estos resultados, la OMS ha recomendado explícitamente no utilizar RDV en los pacientes hospitalizados con Covid-19, independientemente de su gravedad (9)

*Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the treatment of COVID-19 – Final report. NEJM. 2020. Doi: 10.1056/NEJMoa2007764.*

El informe final de este proyecto patrocinado por el **National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)** americano, conocido como estudio ACTT-1, se publicó el 8 de octubre (10). El ensayo clínico es aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, controlado con placebo y presenta un diseño adaptativo. Los participantes son casos confirmados de Covid-19, hospitalizados y con criterios de neumonía, baja saturación de oxígeno o necesidad de oxígeno y/o ventilación mecánica. La variable principal es el tiempo hasta recuperación, que se define como el primer día en alcanzar las categorías 1, 2 o 3 (en una escala de 8 categorías): 1, no hospitalizado, sin limitación de actividades; 2, no hospitalizado, limitación de actividades y/o requerimiento de oxígeno; 3, hospitalizado, sin requerimiento de oxígeno, sin necesidad de atención médica. No se proporciona información sobre la carga viral.

Los **resultados** del uso de RDV, con similar pauta y duración que en el estudio Solidarity, indican un menor tiempo hasta la recuperación en los pacientes asignados al grupo RDV [mediana 10 días, IC95% (9-11)] que en aquellos del grupo placebo [mediana 15 días, IC95% (13-18)], sin diferencias estadísticamente significativas en la variable mortalidad [Hazard Ratio 0,73 IC95% (0,52-1,03)]. La proporción de eventos adversos graves en el grupo RDV fue del 24,6% en el grupo RDV y del 31,6% en el grupo placebo.

Cabe destacar que la variable principal ‘tiempo hasta la recuperación’ presenta un carácter subjetivo establecido en base a la situación de hospitalización y al requerimiento de oxigenoterapia y no en parámetros clínicos ni en escalas de gravedad, por lo que las decisiones del clínico influyen enormemente en la categoría de estatus clínico asignado a cada paciente. Además, este supuesto beneficio no se produce en los pacientes más graves, sino en aquellos que reciben un aporte de oxígeno sin otras medidas extraordinarias.

En este contexto la **importancia del cegamiento** para evitar sesgos es vital. Lamentablemente se ofrece muy escasa información sobre este aspecto y la que se ofrece no es tranquilizadora. Por ejemplo, ante la escasez de placebos en ocasiones se recurrió a bolsas opacas para ocultar el tratamiento administrado. También se indica en el protocolo que la enfermera que administraba la medicación no estaba sometida al ciego, sin detallarse las medidas tomadas para evitar que el resto de clínicos responsables del paciente pudieran acceder a esta información sensible.

El 15% de los 40 investigadores principales que firman el artículo declaran haber mantenido algún vínculo económico con Gilead. Así mismo, a pesar de que el protocolo establece que los miembros del Data and Safety Monitoring Board (DSMB) no deberían tener **conflictos de interés** en relación al ensayo, uno de los cinco miembros (Nina Singh) percibió 5800 dólares de Gilead en 2017 en concepto de consultoría y otros gastos ([openpaymentsdata.cms.gov/physician/2786750](https://openpaymentsdata.cms.gov/physician/2786750)). Al contrario de lo que suele suceder en los ensayos clínicos con diseño tradicional, en este caso no existían reglas preespecificadas para alterar el desarrollo del estudio por razones de eficacia o seguridad, quedando al criterio del DSMB la recomendación de hacerlo, como finalmente ha ocurrido.

*Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, Arribas López JR, Cattelan AM, Viladomiu AS, et al.  
Effect of remdesivir vs standard care on clinical status at 11 days in patients with moderate Covid-19.  
JAMA. 2020. Doi: 10.1001/jama.2020.16349.*

Un estudio con 596 participantes promovido por la compañía fabricante de RDV ha comparado la eficacia y seguridad de dos duraciones de tratamiento activo (100 mg durante 5 o 10 días) frente a un régimen de cuidados habituales (11). El ensayo clínico presenta un diseño abierto, aleatorizado, controlado y multicéntrico. Los pacientes, adultos y adolescentes  $\geq 12$  años, son casos confirmados de Covid-19, hospitalizados y de gravedad moderada (saturación de oxígeno  $> 94\%$  y evidencia radiológica de infiltrados pulmonares). La variable principal se definió como la diferencia en la situación clínica a los 11 días estimada mediante una escala de 7 puntos. También se establecieron variables exploratorias, entre ellas la mortalidad por todas las causas, duración de la hospitalización, tiempo hasta recuperación o tiempo hasta mejora clínica.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la variable principal al comparar los brazos de RDV 10 días y cuidados estándar, teniendo en cuenta que solo un 38% de los pacientes completaron la terapia. Por el contrario, sí hubo diferencias en

esta variable, aunque de importancia clínica incierta, al considerar el grupo de RDV 5 días [OR 1,65 IC95% (1,09-2,48)]. En cuanto a las variables exploratorias, no se hallaron diferencias en ninguno de los aspectos analizados.

El presente estudio no incluyó información sobre carga viral. Más de la mitad de los autores declaran conflictos de interés.

*Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet. 2020. Doi: 10.1016/S0140-6736(20)31022-9.*

Se trata de un estudio aleatorizado 2:1, doble ciego, multicéntrico y controlado con placebo, finalizado prematuramente por dificultades de reclutamiento. Los 237 pacientes incluidos presentaban infección grave por COVID-19, con neumonía confirmada y saturación de oxígeno  $<95\%$  o  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$  mmHg (12). Se aleatorizaron a recibir RDV 200 mg el día 1 seguido de 100 mg los días 2-10 o placebo, permitiéndose en ambos grupos el uso de otros fármacos antivirales, interferón o corticoides. La variable principal fue el tiempo hasta la mejora clínica, realizándose seguimiento durante 28 días. Los **resultados** no encontraron diferencias entre RDV y placebo en la variable principal [Hazard Ratio 1,23 IC95% (0,87-1,75)], ni en las variables secundarias, incluyendo mortalidad. La tasa de efectos adversos fue similar en ambos grupos, si bien la interrupción del tratamiento fue más frecuente en los pacientes con RDV (12%) que en aquellos del grupo placebo (5%).

#### Otros estudios con importantes limitaciones de diseño:

- El 5 de noviembre se publicaron los resultados de otro estudio (**Goldman et al.**) en pacientes con COVID-19 grave, promovido por la compañía fabricante de RDV (13). En este ensayo clínico con 397 pacientes, aquellos que recibieron RDV durante 5 días mejoraron su estado clínico en la misma medida que los que recibieron RDV durante 10 días. Sin embargo, dado que el estudio no contaba con un grupo control, nada puede concluirse acerca del potencial papel de RDV en esa supuesta mejora.
- Finalmente, cabe mencionarse la serie de 53 casos descrita en el estudio de **Grein et al.** (14). Las limitaciones del estudio son muy importantes, comenzando por la pobre calidad metodológica de una cohorte sin grupo control. También son destacables el pequeño tamaño de muestra, la breve duración del seguimiento, la ausencia de información sobre carga viral o el desconocimiento acerca de 8 pacientes inicialmente tratados pero sin información adicional.

## RIESGO DE EVENTOS ADVERSOS CON REMDESIVIR

Con los limitados datos conocidos hasta el momento, el **evento adverso** más común de RDV en voluntarios sanos (14%) ha sido la **elevación de enzimas hepáticas** y en **pacientes con Covid-19 las náuseas (4%)**. También han sido frecuentes los dolores de cabeza y rash cutáneos. Es recomendable estimar los niveles de enzimas hepáticas antes de iniciar el tratamiento, así como el estado de la función renal, suspendiendo o no iniciando la administración de RDV si se observa un nivel de AST más de 5 veces el límite superior normal o una tasa de filtrado glomerular <30 mL/min (15). Varios ensayos clínicos excluyeron de forma explícita la participación de sujetos con insuficiencia renal o hepática grave (8,10,11).

En lo que respecta a posibles **interacciones con otros fármacos**, se ha constatado en estudios *in vitro* una reducción de la actividad antiviral de RDV al administrarse junto a cloroquina o hidroxicloroquina. Por ello, no se recomienda la co-administración de estos fármacos. Exceptuando esta situación, hasta el momento no se han identificado importantes contraindicaciones a tener en cuenta. En base a su farmacocinética de rápida distribución, metabolismo y excreción, la probabilidad de interacciones clínicamente relevantes parece baja (se recomienda monitorización con el uso de rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, primidona o la hierba de San Juan) (14). RDV no provoca alteraciones en el intervalo QTc (16).

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no presentan conflicto de intereses en la redacción del presente informe.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Rochberg B, Agoritsas T, Lamontagne F, Leo YS, Macdonald H, Agarwal A, et al. A living WHO guideline on drugs for covid-19. *BMJ* 2020;370:m3379. Doi:10.1136/bmj.m3379.
2. Tratamientos disponibles sujetos a condiciones especiales de acceso para el manejo de la infección respiratoria por SARS-CoV-2. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. 09/07/2020. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-covid%e2%80%9119/tratamientos-disponibles-para-el-manejo-de-la-infeccion-respiratoria-por-sars-cov-2/>
3. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med* (2020). <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06022-5>.
4. Mulangu S, Dodd LE, Davey RT, Jr., Tshiani Mbaya O, Proschan M, Mukadi D, et al. A Randomized, Controlled Trial of Ebola Virus Disease Therapeutics. *NEJM* 2019;381(24):2293-303. doi: 10.1056/NEJMoa1910993.
5. European Medicines Agency. Veklury® (Remdesivir). Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/veklury>
6. FDA News release. FDA approves first treatment for Covid-19. Disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-treatment-covid-19>
7. World Health Organization. "Solidarity" clinical trial for COVID-19 treatments. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments>
8. WHO Solidarity Trial Consortium. Repurposed antiviral drugs for COVID-19 – Interim WHO SOLIDARITY trial results. *NEJM* 2020;DOI: 10.1056/NEJMoa2023184

9. World Health Organization. Therapeutics and COVID-19. Living Guideline 20 November 2020. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/therapeutics-and-covid-19-living-guideline>
10. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the treatment of COVID-19 – Final report. NEJM. 2020. Doi: 10.1056/NEJMoa2007764.
11. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, Arribas López JR, Cattelan AM, Viladomiu AS, et al. Effect of remdesivir vs standard care on clinical status at 11 days in patients with moderate Covid-19. JAMA 2020. Doi: 10.1001/jama.2020.16349
12. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet. 2020. Doi: 10.1016/S0140-6736(20)31022-9.
13. Goldman J, Lye D, Hui D, Marks KM, Bruno R, Montejano R, et al. Remdesivir for 5 or 10 days in patients with severe COVID-19. NEJM 2020. Doi: 10.1056/NEJMoa2015301.
14. Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. NEJM 2020; DOI: 10.1056/NEJMoa2007016
15. European Medicines Agency. Veklury® (Remdesivir). Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/veklury-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/veklury-epar-product-information_en.pdf)
16. Liverpool Drug Interactions Group. Detailed recommendations for interactions with experimental COVID-19 antiviral therapies. 24/09/2020. Disponible en: <https://www.covid19-druginteractions.org/prescribing-resources>

Ensayos clínicos	Diseño	Criterios de inclusión	Intervenciones	Variables de eficacia / seguridad	Resultados	Comentarios
<b>Wang (12)</b>	<p>Aleatorizado 2:1 Doble ciego Control: placebo Multicéntrico China: 10 centros  NCT04257656</p>	<p>Adultos, edad 65 años (media); Varones 59% SARS-CoV-2 confirmados por RT-PCR Hospitalizados Intervalo entre inicio de síntomas e inclusión en ensayo ≤ 12 días • Saturación de oxígeno ≤ 94% en aire ambiente <b>O</b> • PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ≤ 300 mmHg Neumonía confirmada radiológicamente</p> <p>Exclusión de sujetos con insuficiencia renal o hepática grave</p>	<p>Remdesivir IV 100 mg <b>10 días*</b> vs Placebo IV</p> <p>*Remdesivir IV 200mg el 1<sup>er</sup> día</p>	<p><b>Variable principal</b> Tiempo hasta la mejora clínica en los 28 días siguientes a la aleatorización <b>Variables secundarias</b> (1) Mortalidad (día 28) (2) Pacientes en cada categoría de la escala de 6 puntos en el día 7, 14 y 28 (3) Ventilación mecánica invasiva (4) Duración de la oxigenoterapia (5) Duración de la hospitalización (6) Pacientes con infección nosocomial (7) Pacientes con ARN viral/carga viral <b>Variables de seguridad</b> (a) Eventos adversos que aparecen durante el tratamiento (b) Eventos adversos graves (c) Abandono prematuro del fármaco</p>	<p>N=237 (158 RDV, 79 pbo) <b>Variable principal</b> HR (95% CI): 1,23 (0,87 a 1,75) <b>Variables secundarias</b> (1) RAR 1,1% (-8,1 a 10,3) (2) OR 0,69 (0,41 a 1,17) a los 7 d OR 1,25 (0,76 a 2,04) a los 14 d OR 1,15 (0,67 a 1,96) a los 28 d (3) Diferencia -4,0 d (-14,0 a 2,0) (4) Diferencia -2,0 d (-6,0 a 1,0) (5) Diferencia 0,0 d (-4,0 a 4,0) (6) Sin datos (7) Sin diferencias significativas <b>Variables de seguridad</b> (a) RDV 66%, pbo 64% (b) RDV 18%, pbo 26% (c) RDV 12%, pbo 5%</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Promovido por instituciones académicas chinas.</li> <li>Estudio con insuficiente potencia estadística debido a la disminución del reclutamiento de pacientes.</li> <li>Posible desequilibrio basal.</li> <li>Mejora clínica definida como la reducción de 2 puntos en una escala ordinal de 6 puntos sobre el estatus de hospitalización del paciente, o el alta hospitalaria excluyendo fallecimiento, lo que ocurriera primero.</li> <li>Otros tratamientos frente al SARS-CoV-2 permitidos.</li> <li>Intervalo entre el comienzo de síntomas y el inicio del tratamiento farmacológico: mediana 10 días.</li> <li>No existe plan de análisis estadístico preespecificado.</li> <li>No se hallaron diferencias en términos de eficacia o seguridad.</li> </ol>
<b>Beigel ACTT-1 (10)</b>	<p>Aleatorizado 1:1 Doble ciego Control: Placebo Multicéntrico USA: 45 centros Europa: 22 centros Asia: 4 centros Mexico: 2 centros  NCT04280705</p>	<p>Adultos, edad 59 años (media); Varones 64% SARS-CoV-2 confirmados por PCR Hospitalizados • Infiltrados radiográficos por imagen (rayos X, escáner, etc.), <b>O</b> • Saturación de oxígeno ≤ 94% en aire ambiente, <b>O</b> • necesidad de oxígeno suplementario, <b>O</b> • necesidad de ventilación mecánica.</p> <p>Exclusión de sujetos con insuficiencia renal o hepática grave</p>	<p>Remdesivir IV (200 mg el 1<sup>er</sup> día seguido de 100 mg los días 2-10 o hasta el alta hospitalaria) vs Placebo IV</p>	<p><b>Variable principal</b> Tiempo hasta la recuperación (día 29) <b>Variables secundarias</b> (1) Mortalidad (día 14) (2) Diferencia en el estado clínico estimado el día 15 (3) Mortalidad (día 29) (4) Eficacia clínica por gravedad clínica (5) Duración de hospitalización <b>Variables de seguridad</b> (a) Incidencia acumulada de eventos adversos graves (día 29) (b) Incidencia acumulada de eventos adversos grado 3 y 4 (día 29) (c) Abandono o interrupción temporal de las infusiones (d) Cambios en valores de laboratorio</p>	<p>N=1062 (541 RDV, 521 pbo) <b>Variable principal</b> Mediana (95% CI): 10 (9 a 11) RDV vs 15 (13 a 18) pbo RR (95% CI): 1,29 (1,12 a 1,49) <b>Variables secundarias</b> (1) RDV 6,7% vs pbo 11,9% HR (95% CI) 0,55 (0,36 a 0,83) (2) OR (95% CI) 1,5 (1,2 a 1,9) (3) RDV 11,4% vs pbo 15,2% HR (95% CI) 0,73 (0,52 a 1,03) (4) SD en ventilación no invasiva o ventilación mecánica /ECMO (5) Mediana 95% CI: -5,0 (-7,7 a -2,3) <b>Variables de seguridad</b> (a) RDV 24,6%, pbo 31,6% (b) RDV 51,3%, pbo 57,2% (c) RDV 12,9%, pbo 18,4% (d) Anemia: RDV 7,9%, pbo 10,1%; creatinina: RDV 5,8%, pbo 7,0%; glucosa: RDV 7,3%, pbo 5,2%; protrombina: RDV 4,9%, pbo 1,6%</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Promovido por el NIAID estadounidense y otras organizaciones públicas.</li> <li>Un 15% de los autores declararon vínculos económicos con Gilead, incluido un miembro del DSMB (N Singh). <a href="https://openpaymentsdata.cms.gov/physician/2786750">https://openpaymentsdata.cms.gov/physician/2786750</a></li> <li>Interrumpido prematuramente y con cegado incompleto.</li> <li>Sin información detallada sobre tratamientos concomitantes en la situación basal.</li> <li>Estar recuperado no es equivalente a ser dado de alta. La recuperación se define como el primer día en el cual el paciente se sitúa en la categoría 1, 2 o 3 de la escala ordinal de 8 niveles.</li> <li>Más rehospitalizaciones en el grupo RDV.</li> <li>Intervalo entre comienzo de síntomas hasta el inicio del fármaco: mediana 9 días.</li> <li>No se midió la carga viral.</li> <li>Variable principal modificada antes del análisis interino.</li> <li>La variable principal mejoró solo en aquellos que recibieron oxígeno suplementario sin otras medidas.</li> <li>Los pacientes del grupo placebo pudieron recibir RDV después del análisis preliminar. Los datos se censuraron en el inicio del tratamiento con RDV.</li> </ol>



Ensayos clínicos	Diseño	Criterios de inclusión	Intervenciones	Variables de eficacia / seguridad	Resultados	Comentarios
<b>Spinner (11)</b>	Aleatorizado 1:1:1 Abierto Control: Cuidados estándar Multicéntrico USA, Europa y Asia: 105 centros  NCT04292730	≥12 años y ≥40kg, edad 57 años (mediana); Varones 61% SARS-CoV-2 confirmado por PCR Hospitalizados • Saturación de oxígeno > 94% en aire ambiente, Y • evidencia radiológica de infiltrados pulmonares  Exclusión de sujetos con insuficiencia renal o hepática grave	Remdesivir IV 100 mg <b>10 días*</b> vs Remdesivir IV 100 mg <b>5 días*</b> vs Cuidado estándar  *Remdesivir IV 200mg el 1 <sup>er</sup> día	<b>Variable principal</b> Diferencia en el estado clínico medido a través de una escala de 7 puntos el día 11 <b>Variables exploratorias</b> (1) Tiempo hasta la recuperación (2) Tiempo hasta la mejora clínica (3) Tiempo hasta la mejora de ≥ 1 punto (4) Tiempo hasta la retirada de la oxigenoterapia (5) Duración de la hospitalización (6) Mortalidad por todas las causas <b>Variables de seguridad</b> (a) Pacientes con eventos adversos	N=596 (197 RDV 10d, 199 RDV 5d, 200 CE) <b>Variable principal</b> RDV 5d vs CE: OR (95% CI): 1,65 (1,09 a 2,48) RDV 10d vs CE: SD <b>Variables secundarias</b> (1)(2)(3)(4)(5)(6) SD <b>Variables de seguridad</b> (a) RDV 5d 51%, RDV 10d 59%, CE 47%	1) Promovido por Gilead. 2) Un 63% de los autores del estudio declararon conflictos de interés. 3) La variable principal fue modificada el primer día de reclutamiento del estudio. 4) El tamaño del efecto en la variable principal presenta una importancia clínica incierta. 5) No se evaluó la carga viral. 6) Un 38% del grupo RDV 10d completó la terapia, frente al 76% del grupo RDV 5d.
<b>WHO Solidarity (8)</b>	Aleatorizado 1:1 Abierto Control: Cuidados estándar Multicéntrico 30 países 405 centros  NCT04315948 ISRCTN83971151	Adultos, edad <50 años: 35%, 50-69 años: 45%, >69 años: 19%; Varones 62% • Covid-19 confirmada • Hospitalizados, sin haber recibido tratamientos en estudio y sin contraindicación para ningún fármaco en estudio  Exclusión en caso de que hubiera contraindicación para algún fármaco en estudio	Remdesivir IV (200 mg el 1 <sup>er</sup> día seguido por 100 mg los días 2-10) vs Cuidado estándar	<b>Variable principal</b> (1) Mortalidad total intrahospitalaria (2) Mortalidad total intrahospitalaria en aquellos con Covid-19 moderada (3) Mortalidad total intrahospitalaria en aquellos con Covid-19 grave <b>Variables secundarias</b> (1) Duración de la hospitalización (2) Necesidad de ventilación o cuidado intensivo <b>Variables de seguridad</b> Reacción adversa grave no esperada y probablemente relacionada con el fármaco en estudio	N=5451 (2743 RDV 10d, 2708 CE) <b>Variable principal</b> (1) RR (95% CI): 0,95 (0,81 a 1,11) (2)(3) RDV 10d vs SC: SD <b>Variables secundarias</b> (1)(2) SD <b>Variables de seguridad</b> Sin datos	1) Promovido por la Organización Mundial de la Salud. 2) Presenta un diseño adaptativo. 3) Análisis por intención de tratar. 4) No se pre-especificó el tamaño de la muestra. 5) Se comunican resultados preliminares, sin revisión por pares. 6) No se encuentran diferencias en las variables de eficacia. 7) No se evaluó la carga viral.

**CE:** Cuidado estándar; **d:** días; **DSMB:** Data and Safety Monitoring Board; **ECMO:** Extracorporeal membrane oxygenation; **FiO<sub>2</sub>:** Fracción de oxígeno inspirado; **HR:** Hazard Ratio; **IV:** infusión intravenosa; **NIAID:** National Institutes of Allergy and Infectious Diseases; **OR:** Odds ratio; **PaO<sub>2</sub>:** Presión parcial de oxígeno arterial; **pbo:** placebo; **PCR:** Polymerase chain reaction; **RAR:** Reducción absoluta del riesgo; **RDV:** Remdesivir; **RR:** Riesgo relativo; **RT:** Reverse transcription; **SD:** Sin diferencias estadísticamente significativas; **WHO:** World Health Organization.