



Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Salud Basada en Evidencia
División de Planificación Sanitaria
Subsecretaría de Salud Pública

INFORME DE BÚSQUEDA Y SÍNTESIS DE EVIDENCIA

Fecha de actualización 02/12/2020

A. Pregunta clínica

En personas con COVID-19 ¿Se debe “usar remdesivir” en comparación a “no usar”?

Análisis y definición de los componentes de la pregunta en formato PICO

Población: Personas con COVID-19.

Intervención: Usar remdesivir.

Comparación: No usar.

Desenlaces (outcomes): Mortalidad, ventilación mecánica invasiva, eventos adversos adversos.

B. Métodos

Se llevó a cabo una búsqueda amplia en la plataforma L·OVE (Living Overview of Evidence) (Anexo 1). Los métodos detallados de la plataforma L·OVE, incluyendo las estrategias de búsqueda, se pueden acceder aquí:

<https://app.iloveevidence.com/covid19/methods>

C. Resultados

Tabla 1: Resumen de la evidencia identificada

Estudios primarios	Cuatro ensayos clínicos aleatorizados (1-4)
---------------------------	---

Tabla 1. Características de la evidencia seleccionada

¿Cuál es la evidencia seleccionada?	La evidencia está basada en cuatro ensayos clínicos aleatorizados (1-4). Un estudio(4) contribuyó con el mayor número de eventos para los desenlaces mortalidad y uso de ventilación mecánica.
¿Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios?	<p>Los participantes de los estudios fueron personas con COVID-19 confirmada por PCR en su mayoría, con manifestaciones leves a moderadas de la enfermedad.</p> <p>ACTT-1 (Beigel, 2020):</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Adultos hospitalizados con Covid-19 y que tenían evidencia de infección del tracto respiratorio inferior (15% fue clasificado como leve a moderada y un 85% en el estrato de enfermedad grave). <p>CAP-China (Wang, 2020):</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Pacientes hospitalizados con neumonía confirmada por imagen de tórax (saturación de 94% o menor, y que se encontraran dentro de los 12 días posteriores al inicio de los síntomas). <p>SIMPLE2 (Spinner, 2020)</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Pacientes hospitalizados con infección por SARS-CoV-2 confirmada por PCR dentro de los 4 días posteriores a la aleatorización y con neumonía moderada (definida como cualquier evidencia radiográfica de infiltrados pulmonares y saturación de oxígeno mayor a 94%).
¿Qué tipo de intervenciones incluyó el estudio?	<p>Los esquemas de favipiravir fueron:</p> <p>ACTT-1 (Beigel, 2020):</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Remdesivir intravenoso (dosis de carga de 200 mg el día 1, seguida de 100 mg al día durante un máximo de 9 días adicionales) o placebo durante un máximo de 10 días.

	<p>CAP-China (Wang,2020):</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Remdesivir intravenoso (200 mg el día 1 seguido de 100 mg los días 2 a 10 en infusiones diarias únicas) o el mismo volumen de infusiones de placebo durante un total de 10 días. <p>SIMPLE2 (Spinner, 2020)</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Remdesivir intravenoso (200 mg el día 1, seguido de 100 mg de una vez al día durante los siguientes 5 y 10 días, infundidos durante 30 a 60 minutos). <p>SOLIDARITY 2020</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Remdesivir intravenoso (200mg en día 1, seguido de 100mg por 9 días)
Fuentes de financiamiento y conflictos de interés	Dos estudios fueron financiados con fondos públicos (1-2) mientras que el tercero fue financiado por el fabricante de la droga (3).
Estudios en curso https://clinicaltrials.gov/	16 estudios en estado en curso

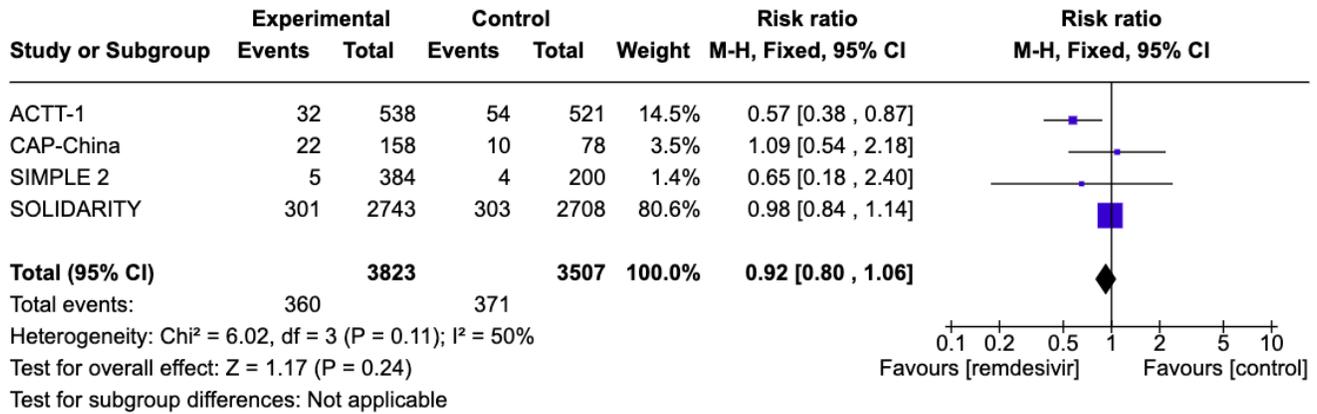
D. Efectividad, Seguridad del Medicamento y Certeza en la Evidencia.

El efecto absoluto fue estimado a partir del riesgo relativo y el riesgo observado en grupos controles de los estudios incluidos. Los cálculos fueron realizados utilizando el *Software Review Manager* de la Colaboración Cochrane (*Version 5.4. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014*)

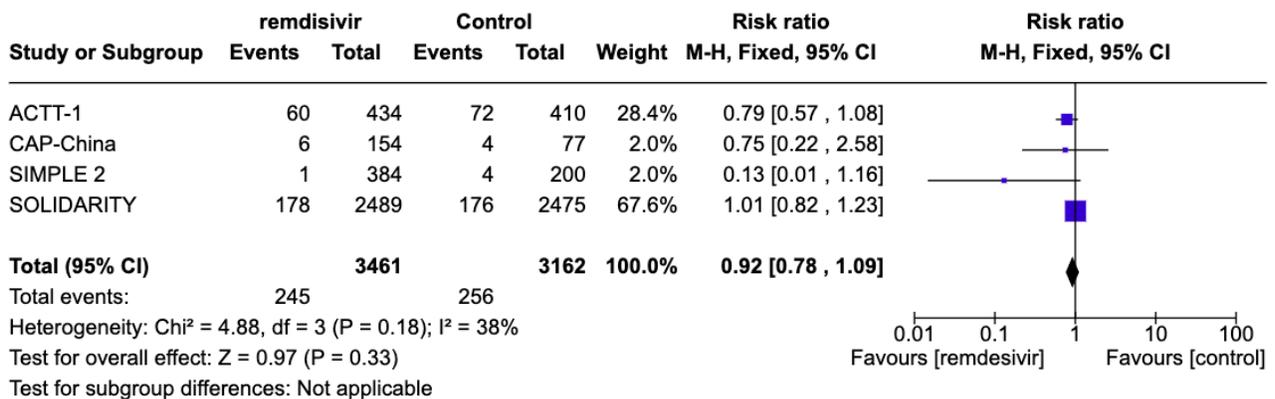
La certeza de la evidencia fue evaluada siguiendo el método GRADE (5,6) que el Ministerio de Salud de Chile ha adoptado como estándar. Finalmente, los mensajes clave en términos sencillos fueron elaborados siguiendo un método estandarizado que se basa en el tamaño del efecto y la certeza de la evidencia (7).

Metaanálisis

Mortalidad por todas las causas



Necesidad de Ventilación Mecánica



Efectos adversos serios

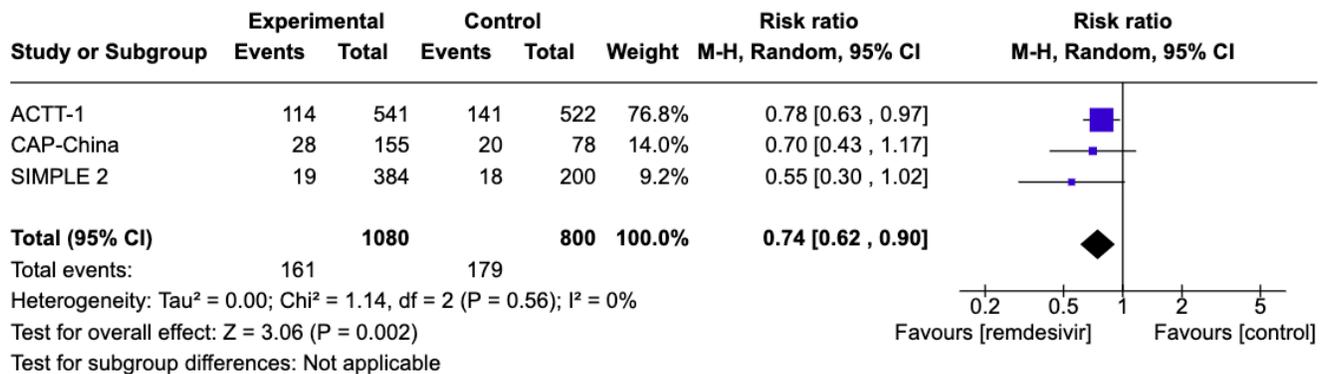


Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

EN PERSONAS CON COVID-19 ¿SE DEBE “USAR FAVIPIRAVIR” EN COMPARACIÓN A “NO USAR”?	
Pacientes	Personas con COVID-19.
Intervención	Usar remdesivir
Comparación	No usar

Tabla de Evidencia (Summary of Findings)

Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto estimado			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		CON Remdesivir	SIN Remdesivir	Diferencia (IC 95%)		
Mortalidad Seguimiento Hasta 30 días	RR 0.92 (0.8 a 1.06) 4 estudios 7330 personas	97 Por cada 1000	106 Por cada 100	8 menos por 1000 (de 21 menos a 6 más)	 Baja a,b	El uso de remdesivir podría reducir la mortalidad. Sin embargo, existe incertidumbre respecto a que este efecto sea real dado que la certeza de la evidencia es baja
				Estudio más representativo 9 menos por 1000 (de 22 menos a 7 más)		
Ventilación invasiva Seguimiento Hasta 30 días	RR 0.92 (0.78 a 1.09) 4 estudios 6623 personas	6 Por cada 1000	7 Por cada 1000	6 menos por 1000 (de 18 menos a 7 más)	 Baja a,b	El uso de remdesivir podría reducir la necesidad de ventilación mecánica. Sin embargo, existe incertidumbre respecto a que este efecto sea real dado que la certeza de la evidencia es baja
				Estudio más representativo 1 menos por 1000 (de 2 menos a 1 más)		
Efectos adversos^c Seguimiento Hasta 30 días	RR 0.74 (0.62 a 0.90) 3 estudios 1879 personas	20 Por cada 1000	27 Por cada 1000	7 menos por cada 100 (de 10 a 3 menos)	 Moderada c,d	El uso de remdesivir podría no aumentar el riesgo de efectos adversos. Sin embargo, existe incertidumbre respecto a que este efecto sea real dado que la certeza de la evidencia es muy baja

RR: Riesgo relativo.

IC: Intervalo de confianza del 95%

EXPLICACIONES

a. Se disminuyó la certeza de la evidencia en un nivel por riesgo de sesgo: en un estudio la secuencia de aleatorización no fue apropiada (sobres sellados) y otro estudio no fue ciego.

- b. Se disminuyó la certeza de la evidencia por imprecisión, dado que los extremos del intervalo de confianza en torno al efecto absoluto probablemente cruzan los umbrales de decisión para considerar la intervención como beneficiosa o dañina.
- c. Se disminuyó la certeza de la evidencia en un nivel por riesgo de sesgo: en un estudio la secuencia de aleatorización no fue apropiada (sobres sellados) y otro estudio no fue ciego. Además el ensayo SOLIDARITY no reportó el desenlace eventos adversos, según lo estipulado en el protocolo del mismo estudio.
- d. Se disminuyó la certeza de la evidencia por imprecisión, dado el bajo número de eventos observados.

Referencias

1. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, Hohmann E, Chu HY, Luetkemeyer A, Kline S, Lopez de Castilla D, Finberg RW, Dierberg K, Tapson V, Hsieh L, Patterson TF, Paredes R, Sweeney DA, Short WR, Touloumi G, Lye DC, Ohmagari N, Oh MD, Ruiz-Palacios GM, Benfield T, Fätkenheuer G, Kortepeter MG, Atmar RL, Creech CB, Lundgren J, Babiker AG, Pett S, Neaton JD, Burgess TH, Bonnett T, Green M, Makowski M, Osinusi A, Nayak S, Lane HC, ACTT-1 Study Group Members. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Preliminary Report. *The New England journal of medicine*. 2020.
2. Wang, Yeming, Zhang, Dingyu, Du, Guanhua, Du, Ronghui, Zhao, Jianping, Jin, Yang, Fu, Shouzhi, Gao, Ling, Cheng, Zhenshun, Lu, Qiaofa, Hu, Yi, Luo, Guangwei, Wang, Ke, Lu, Yang, Li, Huadong, Wang, Shuzhen, Ruan, Shunan, Yang, Chengqing, Mei, Chunlin, Wang, Yi, Ding, Dan, Wu, Feng, Tang, Xin, Ye, Xianzhi, Ye, Yingchun, Liu, Bing, Yang, Jie, Yin, Wen, Wang, Aili, Fan, Guohui, Zhou, Fei, Liu, Zhibo, Gu, Xiaoying, Xu, Jiuyang, Shang, Lianhan, Zhang, Yi, Cao, Lianjun, Guo, Tingting, Wan, Yan, Qin, Hong, Jiang, Yushen, Jaki, Thomas, Hayden, Frederick G, Horby, Peter W, Cao, Bin, Wang, Chen. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *The Lancet*. 2020;395(10236):1569-1578.
3. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, et al. Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. Published online August 21, 2020.
4. Pan, Hongchao, et al. "Repurposed antiviral drugs for COVID-19; interim WHO SOLIDARITY trial results." *medRxiv* (2020).
5. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):383-394.
6. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *Bmj*. 2008;336(7650):924-926.
7. Santesso N, Rader T, Nilsen ES, et al. A summary to communicate evidence from systematic reviews to the public improved understanding and accessibility of information: a randomized controlled trial. *J Clin Epidemiol*. 2015;68(2):182-190.

ANEXO 1: Estrategia de búsqueda

La plataforma COVID-19-LOVE es un sistema que mapea las preguntas PICO a un repositorio desarrollado y mantenido por la fundación Epistemonikos, mediante el cribado de diferentes fuentes relevantes a COVID-19. Al momento de elaborar esta síntesis de evidencia, el repositorio incluía más de 14.000 artículos relevantes para enfermedades por Coronavirus, provenientes de las siguientes bases de datos, registros de ensayos clínicos, servidores de preprints y sitios web relevantes para COVID-19: Epistemonikos database, Pubmed, EMBASE, ICTRP Search Portal, Clinicaltrials.gov, ISRCTN registry, Chinese Clinical Trial Registry, IRCT - Iranian Registry of Clinical Trials, EU Clinical Trials Register: Clinical trials for covid-19, NIPH Clinical Trials Search (Japan) - Japan Primary Registries Network (JPRN) (JapicCTI, JMACCT CTR, jRCT, UMIN CTR), UMIN-CTR - UMIN Clinical Trials Registry, JRCT - Japan Registry of Clinical Trials, JAPIC Clinical Trials Information, Clinical Research Information Service (CRiS), Republic of Korea, ANZCTR - Australian New Zealand Clinical Trials Registry, ReBec - Brazilian Clinical Trials Registry, CTRI - Clinical Trials Registry - India, DRKS - German Clinical Trials Register, LBCTR - Lebanese Clinical Trials Registry, TCTR - Thai Clinical Trials Registry, NTR - The Netherlands National Trial Register, PACTR - Pan African Clinical Trial Registry, REPEC - Peruvian Clinical Trial Registry, SLCTR - Sri Lanka Clinical Trials Registry, medRxiv Preprints, bioRxiv Preprints, SSRN Preprints, WHO COVID-19 database.

Todas las búsquedas cubrieron el periodo hasta el 02 de noviembre de 2020.

No se aplicó restricción por fecha o idioma.

La siguiente estrategia se utilizó para recuperar la evidencia pertinente a esta pregunta desde el repositorio descrito más arriba:

<p>(coronavir* OR coronavirus* OR betacoronavir* OR "beta-coronavirus" OR "beta-coronaviruses" OR "corona virus" OR "virus corona" OR "corono virus" OR "virus corono" OR hcov* OR "covid-19" OR covid19* OR "covid 19" OR "2019-ncov" OR cv19* OR "cv-19" OR "cv 19" OR "n-cov" OR ncov* OR (wuhan* and (virus OR viruses OR viral)) OR sars* OR sari OR (covid* and (virus OR viruses OR viral)) OR "severe acute respiratory syndrome" OR mers* OR "middle east respiratory syndrome" OR "middle-east respiratory syndrome" OR "covid-19-related" OR "2019-ncov-related" OR "cv-19-related" OR "n-cov-related") AND (remdesivir* OR "GS-5734" OR "GS 5734" OR GS5734*)</p>	<p>HITS: 482 Relevantes:4</p>
---	-----------------------------------