



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 21/05/2021*

*Fecha de elaboración 3er informe 10/01/2021*

*Fecha de elaboración 2do informe: 27/05/2020*

*Fecha de elaboración 1er informe: 22/05/2020*

### A. Pregunta clínica

En personas con diagnóstico de COVID-19 ¿Se debe “usar remdesivir” en comparación a “usar tratamiento estándar”?

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

**Población:** personas con diagnóstico de COVID-19

**Intervención:** usar remdesivir

**Comparación:** tratamiento estándar

**Desenlaces (outcomes):** mortalidad, ventilación mecánica y eventos adversos serios.

### 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**

<b>Estudios primarios</b>	5 ensayos clínicos aleatorizados (1-5)
---------------------------	--

**Tabla 1. Características de la evidencia seleccionada**

<b>¿Cuál es la evidencia seleccionada?</b>	Se identificaron 5 ensayos clínicos aleatorizados:
<b>¿Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios?</b>	Los participantes de los estudios fueron personas con COVID-19 confirmada por PCR en su mayoría, con manifestaciones leves a moderadas de la enfermedad en mayor porcentaje.
<b>¿Qué tipo de intervenciones incluyó el estudio?</b>	<p>ACTT-1 (Beigel, 2020): 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> <p>CAP-China (Wang,2020): 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> <p>SIMPLE2 (Spinner, 2020): 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> <p>SOLIDARITY 2020: Remdesivir intravenoso (200mg en día 1, seguido de 100mg por 9 días).</p> <p>Humeniuk 2021: Remdesivir intravenoso, 150 mg una vez al día durante 7 o 14 días</p>
<b>Fuentes de financiamiento y conflictos de interés</b>	Dos estudios fueron financiados con fondos públicos (3,4), mientras que otro fue financiado por el fabricante de la droga (2). El estudio SOLIDARITY(1) fue apoyado por la Organización Mundial de la Salud y otras subvenciones.

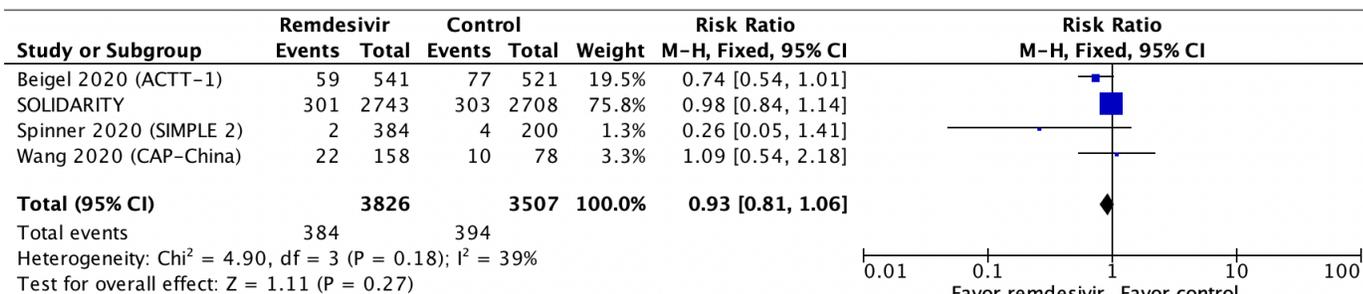
## Efectividad, Seguridad del Medicamento y Certeza en la Evidencia.

El efecto relativo fue calculado mediante un meta-análisis de riesgos relativos utilizando el método de Mantel y Haenszel con un modelo de efecto aleatorio. 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*).

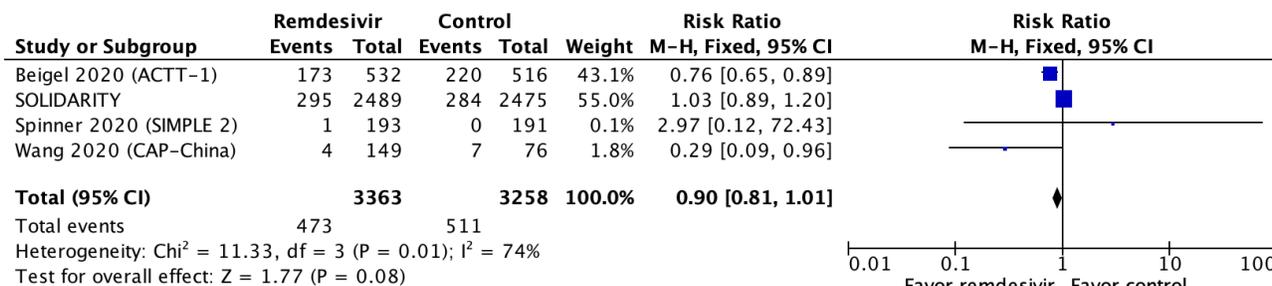
La certeza de la evidencia fue evaluada siguiendo el método GRADE (6,7) que el Ministerio de Salud de Chile ha adoptado como estándar. Finalmente, los mensajes clave en términos sencillos fueron elaborados siguiendo un método estandarizado que se basa en el tamaño del efecto y la certeza de la evidencia (8).

## Metanálisis

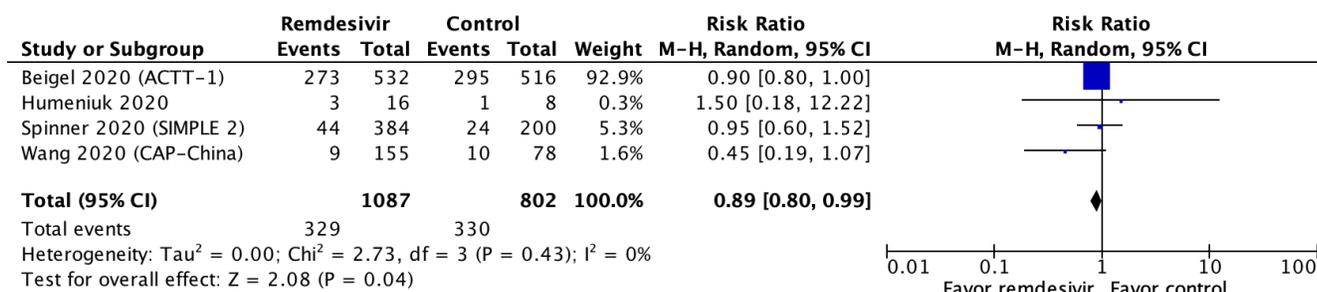
### 1. Mortalidad



### 2. Ventilación mecánica invasiva



### 3. Eventos adversos grado 3 y 4



### TABLA DE EVIDENCIA (Summary of Findings)

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

Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto estimado			Certeza de la evidencia (GRADE)
		CON Remdesivir	SIN Remdesivir	Diferencia (IC 95%)	
Mortalidad 30 días	RR 0.93 (0.81 a 1.06)  4 estudios personas	103  por 1000	111  por 1000	8 menos por 1000  (de 21 menos a 7 más) <sup>a</sup>	⊕⊕○○ <sup>b,c</sup> <b>Baja</b>

<b>Ventilación mecánica invasiva</b>	<b>RR 0.90</b> (0.81 a 1.01)  4 estudio 115 personas	<b>103</b>  por 1000	<b>114</b>  por 1000	<b>11 menos por 1000</b>  (de 22 menos a 1 más) <sup>a</sup>	⊕○○○ <sup>b,c,d</sup> <b>Muy Baja</b>
<b>Eventos adversos<sup>e</sup></b>	<b>RR 0.89</b> (0.80 a 0.99)  4 estudios 685 personas	<b>107</b>  por 1000	<b>120</b>  por 1000	<b>13 menos por 1000</b>  (de 24 menos a 1 menos) <sup>f</sup>	⊕⊕○○ <sup>g,h</sup> <b>Baja</b>
<p>RR: Riesgo relativo. IC: Intervalo de confianza del 95%.</p> <p><b>EXPLICACIONES</b></p> <p>a. Para la estimación absoluta se utilizó el riesgo del grupo control del estudio más representativo.</p> <p>b. Se disminuyó la certeza de la evidencia en un nivel por riesgo de sesgo: un estudio fue open label (Spinner et. al., 2020) y en 2 estudios no queda claro si se cegaron los pacientes o el personal del estudio (SOLIDARITY, 2020; Wang et. al., 2020).</p> <p>c. 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.</p> <p>d. Se disminuyó la certeza de la evidencia en un nivel por inconsistencia, test I<sup>2</sup>=74%.</p> <p>e. Los eventos adversos considerados fueron grado 3 y 4.</p> <p>f. Para la estimación absoluta se utilizó la mediana del riesgo de los grupos controles.</p> <p>g. 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.</p> <p>h. Se disminuyó la certeza de la evidencia por imprecisión, dado el bajo número de eventos observados.</p>					

## Referencias

- Pan, Hongchao, Peto, Richard, Karim, Quarraisha Abdool, Alejandria, Marissa, Henao-Restrepo, Ana Maria, García, César Hernández, Kieny, Marie-Paule, Malekzadeh, Reza, Murthy, Srinivas, Preziosi, Marie-Pierre, Reddy, Srinath, Periago, Mirta Roses, Sathiyamoorthy, Vasee, Røttingen, John-Arne, Swaminathan, Soumya. Repurposed antiviral drugs for COVID-19 –interim WHO SOLIDARITY trial results. medRxiv; 2020.
- Spinner, Christoph D., Gottlieb, Robert L., Criner, Gerard J., Arribas López, José Ramón, Cattelan, Anna Maria, Soriano Viladomiu, Alex, Ogbuagu, Onyema, Malhotra, Prashant, Mullane, Kathleen M., Castagna, Antonella, Chai, Louis Yi Ann, Roestenber, Meta, Tsang, Owen Tak Yin, Bernasconi, Enos, Le Turnier, Paul, Chang, Shan Chwen, Sengupta, Devi, Hyland, Robert H., Osinusi, Anu O., Cao, Huyen, Blair, Christiana, Wang, Hongyuan, Gaggar, Anuj, Brainard, Diana M., McPhail, Mark J., Bhagani, Sanjay, Ahn, Mi Young, Sanyal, Arun J., Huhn, Gregory, Marty, Francisco M.. Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days

in Patients with Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA - Journal of the American Medical Association*; 2020.

3. 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.
4. Beigel, John H., Tomashek, Kay M., Dodd, Lori E., Mehta, Aneesh K., Zingman, Barry S., Kalil, Andre C., Hohmann, Elizabeth, Chu, Helen Y., Luetkemeyer, Annie, Kline, Susan, Lopez de Castilla, Diego, Finberg, Robert W., Dierberg, Kerry, Tapson, Victor, Hsieh, Lanny, Patterson, Thomas F., Paredes, Roger, Sweeney, Daniel A., Short, William R., Touloumi, Giota, Lye, David Chien, Ohmagari, Norio, Oh, Myoung-don, Ruiz-Palacios, Guillermo M., Benfield, Thomas, Fätkenheuer, Gerd, Kortepeter, Mark G., Atmar, Robert L., Creech, C. Buddy, Lundgren, Jens, Babiker, Abdel G., Pett, Sarah, Neaton, James D., Burgess, Timothy H., Bonnett, Tyler, Green, Michelle, Makowski, Mat, Osinusi, Anu, Nayak, Seema, Lane, H. Clifford. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report. *New England Journal of Medicine*; 2020.
5. Humeniuk, Rita, Mathias, Anita, Cao, Huyen, Osinusi, Anu, Shen, Gong, Chng, Estelle, Ling, John, Vu, Amanda, German, Polina. Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Remdesivir, An Antiviral for Treatment of COVID-19, in Healthy Subjects. *Clinical and Translational Science*; 2020.
6. 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.
7. 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.
8. 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 10.000 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 14 de mayo de 2021.

No se aplicó ninguna 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"</p>	<p>HITS: 20 Relevantes:5</p>
---	----------------------------------