



**UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO**

**FACULTAD CIENCIAS DE LA SALUD**

**CARRERA DE MEDICINA**

INFORME DE INVESTIGACIÓN SOBRE:

**REMDESIVIR COMO UNA OPCIÓN ANTIVIRAL PROMETEDORA PARA EL  
TRATAMIENTO DE COVID-19: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**

Requisito previo para optar por el Título de Médico:

**Autor:** Yépez Sellán, Solmayra Patricia

**Tutor:** Ph.D Bustillos Ortiz Alcides Alberto

**Ambato – Ecuador**

**Junio 2021**

## **APROBACIÓN DEL TUTOR**

En calidad de Tutor del Proyecto de Investigación sobre el tema: **REMDESIVIR COMO UNA OPCIÓN ANTIVIRAL PROMETEDORA PARA EL TRATAMIENTO DE COVID-19: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA** de Solmayra Patricia Yépez Sellán, estudiante de la Carrera de Medicina; considero que reúne los requisitos y méritos suficientes para ser sometido a la evaluación del jurado examinador, designado por el H. Consejo de la Facultad Ciencias de la Salud.

Ambato, Junio 2021

**EL TUTOR**



Ph.D Alcides Alberto Bustillos Ortiz

## AUTORÍA DEL TRABAJO DE TITULACIÓN

Los criterios emitidos en el presente trabajo de investigación: **REMDESIVIR COMO UNA OPCIÓN ANTIVIRAL PROMETEDORA PARA EL TRATAMIENTO DE COVID-19: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.** Como también los contenidos, ideas, análisis y conclusiones son de responsabilidad de mi persona, como autor de este trabajo de titulación.

Ambato, Junio 2021

### EL AUTOR



---

Yépez Sellán Solmayra Patricia

## DERECHOS DE AUTOR

Autorizo a la Universidad Técnica de Ambato para que haga de este proyecto de investigación o parte de él, un documento disponible para su lectura consulta y procesos de investigación. Cedo los Derechos en línea patrimoniales de mi proyecto de investigación, con fines de difusión pública, además apruebo la reproducción de Proyecto de Investigación, dentro de las regulaciones de la Universidad, siempre y cuando esta producción no suponga una ganancia económica y se realice respetando mis derechos de autor.

Ambato, Junio 2021

EL AUTOR



---

Yépez Sellan Solmayra Patricia

## APROBACIÓN DEL TRIBUNAL DE GRADO

Los miembros del Tribunal de Grado aprueban el Informe del Proyecto de Investigación, sobre el tema: **REMDESIVIR COMO UNA OPCIÓN ANTIVIRAL PROMETEDORA PARA EL TRATAMIENTO DE COVID-19: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**, de Yépez Sellan Solmayra Patricia, estudiante de la Carrera de Medicina.

Ambato, Junio 2021

Para su constancia firman

---

PRESIDENTE/A

---

1er Vocal

---

2 do Vocal

## **DEDICATORIA**

A Dios por ser mi inspiración y darme siempre la fortaleza necesaria en cada paso de mi vida personal y profesional.

A mis padres Patricio Yépez y Marisela Sellan por ser mi apoyo incondicional y mi más grande impulso para culminar mis metas profesionales.

A mi abuelita Magdalena Bimboza y mi hermano Renato Yopez por acompañarme incondicionalmente en cada etapa de mi vida.

A mi familia YEPEZ SELLAN porque la familia es el pilar más importante en el que se sujeta mi vida.

*YÉPEZ SELLÁN SOLMAYRA PATRICIA*

## **AGRADECIMIENTO**

Agradezco a Dios por amor, y la esperanza que me permiten creer y fortalecerme en su amor.

A mis padres que han sido mi apoyo y fortaleza durante esta etapa de mi vida.

A mi tutor de tesis, por su paciencia, enseñanzas y los gratos momentos compartidos.

Y a la Universidad Técnica de Ambato, a sus autoridades, y cada uno de los docentes por guiarme en el camino.

*YÉPEZ SELLAN SOLMAYRA PATRICIA*

## ÍNDICE

|  |      |
|--|------|
| APROBACIÓN DEL TUTOR.....                            | ii   |
| AUTORÍA DEL TRABAJO DE TITULACIÓN.....               | iii  |
| DERECHOS DE AUTOR.....                               | iv   |
| APROBACIÓN DEL TRIBUNAL DE GRADO .....               | v    |
| DEDICATORIA.....                                     | vi   |
| AGRADECIMIENTO.....                                  | vii  |
| ÍNDICE .....   | viii |
| RESUMEN.....   | x    |
| ABSTRACT .....                                       | xii  |
| INTRODUCCIÓN .....                                   | 1    |
| CONTENIDOS .....                                     | 2    |
| CAPÍTULO I.- MARCO TEÓRICO .....                     | 2    |
| 1.1. ANTECEDENTES INVESTIGATIVOS .....               | 2    |
| 1.2. OBJETIVOS.....                                  | 6    |
| CAPÍTULO II. ARTÍCULO ACEPTADO PARA PUBLICACIÓN..... | 7    |
| 1. OBJETIVOS .....                                   | 7    |
| 3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....                      | 8    |
| 4. CONCLUSIÓN.....                                   | 12   |
| CAPÍTULO III.- CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....   | 14   |
| 1.3. CONCLUSIONES.....                               | 14   |
| 1.4. RECOMENDACIONES .....                           | 14   |



|                                  |    |
|----------------------------------|----|
| REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS ..... | 14 |
|----------------------------------|----|

UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO

FACULTAD CIENCIAS DE LA SALUD

CARRERA DE MEDICINA

**Autora:** Yépez Sellan Solmayra Patricia

**Tutor:** Ph.D. Alcides Alberto Bustillos Ortiz

**Fecha:** Marzo 2021

## RESUMEN

**Introducción:** El coronavirus SARS-CoV-2 fue detectado inicialmente a finales del 2019, no se dispone de un fármaco específico establecido para el tratamiento y por la homología con el virus SARS se ha considerado como una opción terapéutica al remdesivir, se han realizado varios estudios y ensayos clínicos con el propósito de aplicarlo en terapias clínicas específicas para los pacientes diagnosticados con COVID-19. En dichos estudios se ha reportado que este fármaco es eficaz en la mayoría de los casos en los que se ha utilizado; a pesar de esto, sigue siendo un motivo de investigación los posibles efectos secundarios en los pacientes que son tratados con el mismo.

**Objetivo:** Realizar una revisión bibliográfica de la información de la literatura científica que se publique entre abril del 2019 a octubre del 2020 del uso del remdesivir como una opción antiviral para el tratamiento de pacientes con COVID-19.

**Materiales y métodos:** Se realizó una revisión bibliográfica de los artículos publicados en las bases de datos: PubMed, EMBASE, Scopus, Elsevier, Springer, New England Journal of Medicine. Se aplicó un límite temporal definido entre Abril y Octubre del 2020. La selección de los artículos se realizó en función de los siguientes criterios: ensayos clínicos, estudios con metodología cuantitativa y revisiones bibliográficas. Se excluyeron los estudios con metodología cualitativa y los estudios no accesibles a la totalidad del texto

**Resultados y Discusión:** Se revisaron 28 artículos científicos publicados en las diferentes plataformas de búsqueda científica antes mencionadas, publicados entre Abril y Octubre del 2020. De la revisión se reporta que el tratamiento con remdesivir muestra beneficios en la evolución clínica, previniendo la progresión a neumonía grave.

**Conclusión:** Los resultados de los diferentes ensayos clínicos, estudios aleatorizados e investigaciones analizadas para la realización de este artículo científico sugieren un beneficio notable para el tratamiento con remdesivir en pacientes con enfermedad leve por COVID-19, con beneficios en la evolución clínica; previniendo así la progresión a neumonía grave y generando mejoría en los pacientes tratados con este fármaco. Sin embargo, su uso se limita a los pacientes con enfermedad grave y sigue en estudio para ser utilizado como fármaco de elección en esta enfermedad por la posible presencia de efectos secundarios.

**PALABRAS CLAVE:** “REMDESIVIR”, “SARS-COV-2”, “COVID-19”, “TREATING CORONAVIRUS”, “THERAPEUTIC OPTIONS COVID19”

TECHNICAL UNIVERSITY OF AMBATO  
FACULTY OF HEALTH SCIENCES  
MEDICAL CAREER

**Autor:** Yépez Sellan Solmayra Patricia

**Tutor:** Ph.D Alcides Alberto Bustillos Ortiz

**Date:** March 2021

**ABSTRACT**

**Introduction:** The SARS-CoV-2 coronavirus was initially detected at the end of 2019, there is no specific drug established for the treatment and due to its homology with the SARS virus it has been considered as a therapeutic option for remdesivir, several clinical studies and trials with the purpose of applying it in specific clinical therapies for patients diagnosed with COVID-19. In these studies it has been reported that this drug is effective in most of the cases in which it has been used; Despite this, the possible side effects in patients who are treated with it remain a matter of investigation.

**Objective:** To carry out a bibliographic review of the information in the scientific literature published between April 2019 and October 2020 on the use of remdesivir as an antiviral option for the treatment of patients with COVID-19.

**Materials and methods:** A bibliographic review of the articles published in the databases was carried out: PubMed, EMBASE, Scopus, Elsevier, Springer, New England Journal of Medicine. A defined time limit was applied between April and October 2020. The selection of articles was made based on the following criteria: clinical trials, studies with quantitative methodology and bibliographic reviews. Studies with qualitative methodology and studies not accessible to the entire text were excluded.

**Results and Discussion:** 28 scientific articles published in the different aforementioned

scientific search platforms, published between April and October 2020, were reviewed. The review reports that treatment with remdesivir shows benefits in the clinical course, preventing progression to pneumonia. serious.

**Conclusion:** The results of the different clinical trials, randomized studies and researches analyzed for the realization of this scientific article suggest a notable benefit for the treatment with remdesivir in patients with mild disease due to COVID-19, with benefits in the clinical evolution; thus preventing progression to severe pneumonia and generating improvement in patients treated with this drug. However, its use is limited to patients with severe disease and is still being studied to be used as the drug of choice in this disease due to the possible presence of side effects.

**KEYWORDS:** “REMDESIVIR”, “SARS-COV-2”, “COVID-19”, “TREATING CORONAVIRUS”, “THERAPEUTIC OPTIONS COVID-19”

## INTRODUCCIÓN

En la actualidad el planeta está atravesando una pandemia a causa del coronavirus 2019, denominado síndrome respiratorio agudo grave, coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Es un nuevo coronavirus infeccioso, que fue detectado inicialmente a finales del 2019, en la ciudad Wuhan-China con un agente causal desconocido; las cifras se incrementaron rápidamente, en 18 países. El 30 de Enero de 2020 fue declarado el mundo entero en emergencia sanitaria por el Dr. Tedros Adhanom, Director General de la OMS, denominándose como pandemia. Actualmente el número de casos registrados es de 29.7 millones en el mundo, y 937 mil muertes; en América Latina las cifras resultan alarmantes, llegando en la actualidad a 357 mil casos confirmados y 38 000 muertes. En el Ecuador se registran 38 571 casos confirmados y 3 850 muertes; esto ha provocado una serie de inconvenientes en los sistemas de salud y ha representado una gran atención que hasta el momento el número de casos comprobados va en aumento.

El tratamiento no es específico hasta ahora, y ya que el SARS-CoV-2 tiene una homología del 80% con el SARS- CoV-1, se realiza un manejo similar con el remdesivir. La primera experiencia de tratamiento utilizado en los pacientes recuperados en Estados Unidos ha sido con este medicamento, incluso en China que fue el inicio de la infección lo ha tomado como objeto de estudios y ensayos clínicos con el propósito de aplicarlo en terapias clínicas específicas para la enfermedad por la infección del COVID-19. El remdesivir es un profármaco análogo de nucleótidos (GS-57734) con amplia actividad antiviral que actualmente está siendo estudiado en ensayos clínicos de COVID-19 y recibió la autorización para el uso de emergencia por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos. Aunque resulta ser muy eficaz en la mayoría de los casos en los que se ha utilizado, sigue siendo un motivo constante de investigación para comprobar la eficacia y sus efectos secundarios.

## CONTENIDOS

### CAPÍTULO I.- MARCO TEÓRICO

#### 1.1. ANTECEDENTES INVESTIGATIVOS

En la actualidad el mundo entero atraviesa una pandemia ocasionada por enfermedades respiratorias agudas graves como el síndrome del coronavirus 2 (SARS- CoV-2), el mismo que, ha provocado más de 4 692 797 casos y 195 929 muertes en todo el mundo hasta abril del 2020 (1). Desde diciembre de 2019, se extendió rápidamente en China en un corto período de tiempo, dando al 17 de marzo de 2020, 81 116 casos confirmados y 3 231 muertes (2).

El SARS-CoV-2 surgió en Wuhan, China, en diciembre del 2019, donde según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el número global de los casos confirmados eran 80 239 hasta el 25 de febrero del 2020 (3). Las complicaciones generadas por esta enfermedad se expresan en aproximadamente el 15% de los adultos infectados, desarrollando neumonía que requiere tratamiento con suplementos de oxígeno, e incluso una progresión a enfermedad crítica con insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica, fallo multiorgánico con requerimiento de soporte ventilatorio durante varias semanas presentado hasta en un 5% de los casos (1).

El síndrome respiratorio coronavirus 2 (SARS-CoV-2) ha creado una necesidad urgente de antivirales (4). La eficacia de los fármacos antivirales aplicados para el tratamiento de pacientes con coronavirus grave no ha sido demostrada en la actualidad, debido a que es un virus recientemente emergente; por esta razón, los investigadores han tomado acciones rápidas para aislar el virus y realizar secuenciación de genes, posibilitando la identificación de tratamientos. Sin embargo, se necesita tiempo para desarrollar nuevos medicamentos y vacunas, así como para explorar la bioterapéutica, por lo que es poco probable que se aplique a pacientes con necesidad urgente (2).

A través del análisis de la secuencia completa del genoma del SARS-CoV-2, se ha

observado que el virus comparte el 40% similitud de secuencia con MERS-CoV y 80% de similitud de secuencia con SARS-CoV, lo que indica que el SARS-CoV-2 es más afín con el SARSCoV (2). El nuevo coronavirus tiene una homología del 80% de su secuencia genómica con el SARS, generando dificultad en la aplicación de un nuevo fármaco sintetizado inmediatamente para estos pacientes; por esto, se ha visto la necesidad de la utilización de un medicamento convencional en nuevo uso, como el remdesivir. China ha tomado acción inmediata para poner este medicamento en ensayos clínicos con el propósito de aplicarlo en el tratamiento para la enfermedad por COVID-19 (2).

Cuando se pone la mirada en medicamentos antivirales de amplio espectro, se encuentra que, el remdesivir ha demostrado eficacia en ensayos relacionados con MERS-CoV e infección por el virus del Ébola. En los Estados Unidos, el primer paciente con COVID-19 ha mostrado una mejoría significativa de los síntomas clínicos en 24 horas de tratamiento con este fármaco (2).

Actualmente, ha habido casos exitosos en el tratamiento de COVID-19 con remdesivir. El New England Journal of Medicine informó que cursó completamente la rehabilitación del primer paciente con SARS-CoV-2 en Estados Unidos. El paciente fue diagnosticado con COVID-19 el 19 de enero, su estado se mantuvo estable desde el segundo hasta el quinto día de ingreso; en la tarde del quinto día de ingreso, la saturación de oxígeno en sangre disminuyó al 90%, la afección continuó empeorando y las radiografías de tórax al sexto día mostró características típicas de la enfermedad. En vista del continuo agravamiento de la clínica del paciente, los médicos dieron remdesivir en la noche del sexto día de ingreso, y se comenzó a administrar por vía intravenosa al paciente en la noche del séptimo día de ingreso, sin reacciones adversas. La vancomicina se suspendió esa noche y la cefepima se suspendió al día siguiente. Al octavo día de admisión, los síntomas clínicos del paciente mejoraron, y la saturación de oxígeno aumentó al 94%. Aunque el paciente estaba aún hospitalizado hasta 30 de enero de 2020, todos los síntomas se habían resuelto, excepto la



tos y el goteo nasal ocasional (2).

Resultados a corto plazo han informado en 53 de 61 pacientes con COVID-19 tratados en más de 20 hospitales en tres continentes, donde los pacientes recibieron al menos una dosis de un curso de 10 días de tratamiento intravenoso con remdesivir como parte de un programa de uso compasivo organizado por el fabricante y no como parte de un ensayo clínico. De los 53 pacientes, treinta estaban siendo ventilados y cuatro tratados con oxigenación extracorpórea de membrana (ECMO) al inicio del tratamiento con el fármaco. Después de una mediana de 18 días, 25/53 pacientes (47%) habían sido dados de alta del hospital y siete (13%) habían fallecido. La mortalidad fue del 5% entre los pacientes que no fueron ventilados. La probabilidad general de mejora a los 18 días fue del 68% (95% intervalo de confianza del 40% al 80%). Treinta y dos (60%) pacientes en este estudio tuvieron al menos un evento, 12 (23%) experimentaron eventos adversos graves; los eventos adversos comunes fueron función hepática anormal, diarrea, erupciones, insuficiencia renal e hipotensión (5).

Los estudios in vitro demostraron que el remdesivir puede inhibir los coronavirus como la replicación de SARS-CoV y MERS-CoV. En una prueba in vitro que utiliza cultivos de células epiteliales de una vía aérea humana primaria, el remdesivir fue eficaz contra Bat-CoV, Bat-CoV prepandémico y circulante CoV humano contemporáneo en células primarias de pulmón humano. El estudio demostró que el remdesivir y el interferón beta eran superiores a lopinavir, ritonavir e interferón beta sólo, tanto in vitro como en un MERS- CoV (3).

El remdesivir fue sintetizado y desarrollado por Gilead Sciences en 2017 como tratamiento para la infección por el virus del Ébola (3). Es un profármaco análogo de nucleósido, que tiene efectos inhibidores sobre patógenos coronavirus animales y humanos in vitro, incluido el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2) (1). En cultivos de células epiteliales de las vías respiratorias humanas el

remdesivir inhibió la replicación de SARS-CoV-1 y MERS-CoV con valores de IC50 de 0,069 y 0,074  $\mu\text{M}$ , respectivamente. Los datos emergentes sugieren que el medicamento también exhibe una potente actividad contra el SARS-CoV-2 (4).

Este monofosforamido profármaco de un análogo de adenosina que tiene un amplio espectro antiviral que incluye filovirus, paramixovirus, neumovirus y coronavirus. In vitro, el remdesivir inhibe todos los coronavirus humanos y animales probados hasta la fecha y ha mostrado efectos clínicos antivirales en modelos animales de SARS-CoV-1 (1). Sus características estructurales únicas permiten que altas concentraciones del metabolito trifosfato activo se administren intracelularmente y evade la corrección de pruebas para inhibir con éxito la síntesis de ARN viral. En modelos preclínicos, el remdesivir ha demostrado tener una potente actividad antiviral contra diversos coronavirus  $\beta$  humanos y zoonóticos (4).

Un estudio reciente informó que este fármaco compite con el ATP natural, una vez que es agregado a la cadena de crecimiento, no puede causar una parada inmediata. Por el contrario, seguirá ampliando tres nucleótidos hacia abajo para detener la hebra en la posición que se encuentra (2).

El remdesivir inhibe la replicación viral compitiendo con nucleótidos endógenos para su incorporación en la replicación del ARN viral a través de la ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp). La proteína no estructural RdRp (nsp12) está altamente conservada en los coronavirus, lo que la convierte en un objetivo atractivo para los fármacos antivirales de amplio espectro. Una vez dentro de las células, este medicamento causa alteraciones metabólicas, dada por las quinasas intracelulares, en su metabolito activo el nucleósido trifosfato (GS443902) (4).

El mecanismo antiviral del remdesivir es un cese de cadena retardado de ARN viral naciente (3). Lo que hace que este mecanismo de acción haga al mismo potencialmente útil en el tratamiento del COVID-19 (5).

## **1.2. OBJETIVOS**

- Realizar una revisión bibliográfica de la información de la literatura científica que se publique entre abril del 2019 a octubre del 2020 del uso del remdesivir como una opción antiviral para el tratamiento de pacientes con COVID-19.
- Investigar los efectos adversos descritos en la utilización del remdesivir como terapia de tratamiento para pacientes diagnosticados con COVID-19.

## **CAPÍTULO II. ARTÍCULO ACEPTADO PARA PUBLICACIÓN**

### **1. OBJETIVOS**

Realizar una revisión bibliográfica de la información de la literatura científica que se publique entre abril del 2019 a octubre del 2020 del uso del remdesivir como una opción antiviral para el tratamiento de pacientes con COVID-19.

### **2. METODOLOGÍA**

Estudio de revisión bibliográfica retrospectiva, se realizó un análisis de la literatura de los artículos publicados en las bases de datos: PubMed, EMBASE, Scopus, Elsevier, Springer, New England Journal of Medicine; además, se incluyó información en los documentos de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Se aplicó un límite temporal definido entre Abril y Octubre del 2020, lo cual fue tomado como criterio de inclusión en la realización de este trabajo. La selección de los artículos se realizó en función de los siguientes criterios inclusivos: ensayos clínicos, estudios con metodología cuantitativa y revisiones bibliográficas. Se excluyeron los estudios con metodología cualitativa y los estudios no accesibles a la totalidad del texto. Las palabras clave utilizadas para la búsqueda bibliográfica en las diferentes plataformas digitales fueron las siguientes: “remdesivir”, “SARS-CoV-2”, “COVID-19”, “treating coronavirus”, “Therapeutic Options COVID19”, y su relación entre ellas. Del total de documentos que se encontraron para la realización del artículo científico, se seleccionaron 28 artículos de interés que fueron utilizados en su totalidad que aportaron información para cumplir los objetivos propuestos que es el análisis de los mismos y la determinación de la efectividad y beneficios del uso del fármaco en el tratamiento del SARS-CoV-2. No se excluyó ningún tipo de estudio bibliográfico de aquellos que se seleccionaron para la escritura de este trabajo.

### 3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El coronavirus fue declarado como pandemia a nivel mundial por la OMS alcanzando en un corto período de tiempo numerosos contagios y muertes, al 17 de marzo del 2020 existían 81 116 casos confirmados y 3 231 muertes (2). Estas cifras siguen creciendo rápidamente siendo más de 4 692 797 casos y 195 920 muertes a nivel mundial, hasta el 25 de abril del 2020. Aproximadamente el 15% de los adultos infectados desarrollan neumonía que requiere tratamiento con oxígeno y en un 5% desarrollan enfermedad crónica con insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica y fallo multiorgánico que requiere de soporte mecánico de ventilación, lo que ha generado un colapso en los sistemas de salud a nivel mundial (1).

En la actualidad, no existen terapias antivirales de eficacia probada en el tratamiento de pacientes gravemente enfermos con COVID-19 (1). En ausencia de un tratamiento eficaz para la infección por el SARS-CoV-2, se ha probado el remdesivir para el tratamiento en pacientes infectados, ya que se han realizado estudios que han demostrado resultado mixto, obteniendo un tiempo de recuperación significativamente más rápido por lo que sigue en estudio (9) (22). El remdesivir es un potente inhibidor de la replicación del SARS-CoV-2 en células epiteliales nasales y bronquiales, por lo que la administración temprana del fármaco (dentro de las 48 horas del inicio de los síntomas) ejerce una acción antiviral significativa y tiene efectos clínicos beneficiosos, como infiltrados pulmonares reducidos (1) (7) (8).

El tratamiento con remdesivir intravenoso se estudió para la enfermedad por el virus del Ébola, donde tuvo un buen resultado en la tolerancia y durante los últimos meses se ha utilizado con efectos beneficiosos en pacientes gravemente enfermos con SARS-CoV-2 (1). La evaluación de fase III del fármaco en el tratamiento de COVID-19 comenzó a principios del 2020 y dio resultados prometedores a fines de mayo del 2020. Cuando

Taiwán aprobó el uso del mismo en pacientes con infección severa por el virus, seguido de esto, empezó su utilización en diferentes países (14) (24) (25).

En un estudio publicado el 22 de Abril del 2020 se probó la eficacia del tratamiento con remdesivir en un modelo de macaco *Rhesus* infectados por SARS-CoV-2, donde se concluyó que el tratamiento terapéutico con este iniciado tempranamente durante el curso de la infección tiene un beneficio clínico claro. En este estudio los animales tratados con este no mostraron signos de enfermedad respiratoria y tenían infiltrados pulmonares reducidos en las radiografías. Esto respalda el inicio temprano del tratamiento con este medicamento en pacientes con COVID-19, para prevenir la progresión a neumonía grave (20).

La primera experiencia de tratamiento utilizado en los pacientes recuperados en Estados Unidos ha sido con el remdesivir. Incluso en China que fue el inicio de la infección ha tomado el mismo como objeto de estudios y ensayos clínicos con el propósito de aplicarlo en terapias clínicas específicas para la enfermedad por la infección del COVID-19 (2).

El fármaco ha mostrado su eficacia siendo utilizado en el tratamiento contra la enfermedad por infección por COVID-19 en pacientes graves; sin embargo, su efecto en pacientes con enfermedad moderada se desconoce. Por esta razón, se realizó un estudio por la American Medical Association publicado el 24 de Agosto del 2020, con 596 pacientes que fueron aleatorizados, donde 584 comenzaron el estudio y recibieron remdesivir durante 5 días. Se concluyó que existió una diferencia estadísticamente significativa en estado en comparación con la atención estándar pero con importancia clínica (28) (31).

Farmacológicamente el remdesivir ha sido diseñado para entregar de manera eficiente el análogo de monofosfato nucleósido GS-441524 en las células. El cual sufre una rápida conversión al nucleósido trifosfato farmacológicamente activo GS-443902, que actúa

como un análogo del trifosfato de adenosina (ATP) y compite con el sustrato de ATP natural para inhibir selectivamente el ARN viral dependiente del ARN polimerasa. Es decir, el mecanismo principal de inhibición es la incorporación del nucleósido trifosfato GS-443902 en cadenas de ARN nacientes por ARN polimerasa viral, causando una terminación prematura de la cadena de ARN naciente en el proceso de replicación viral dentro de la célula huésped (9) (16) (23) (24) (27) (29).

Este fármaco a pesar de tener una vida media plasmática corta (0,39 horas), su compuesto de nucleótidos antivíricos de amplio espectro explica su alta eficacia porque metaboliza en primer lugar al análogo activo del trifosfato que inhibe la ARN polimerasa dependiente de ARN (27). Además, tiene una vida media intracelular prolongada que permite la dosificación una vez al día, infusiones intravenosas entre 3mg y 225 mg fueron bien toleradas sin evidencia de toxicidad renal o hepática, con farmacocinética lineal dentro de este rango de dosis y una vida media intracelular de más de 35 horas (15). También se utilizó el remdesivir para el tratamiento del Ébola, donde resultó ser muy eficaz en la mayoría de los casos en los que se había utilizado para estudios primarios; sin embargo, en un último ensayo aleatorizado de múltiples intervenciones aplicado a 700 pacientes durante el brote de esta enfermedad dio con resultados insatisfactorios con alta tasa de mortalidad (53,1%) en la aplicación del medicamento versus otros tratamientos, a los 28 días del curso de la patología (12).

El remdesivir (GS-5734) es un monofosforamidato profármaco análogo de adenosina, ha demostrado tener efectos inhibidores sobre coronavirus animales y humanos, incluido el Síndrome Respiratorio Agudo Severo Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in vitro, e inhibe la replicación de estos virus. El efecto benéfico del mismo se da por su amplio espectro antiviral que incluye filovirus, paramixovirus, neumovirus y coronavirus, por lo que inhibe todos los coronavirus humanos (1) (11) (18) (23). La enfermedad causada por el COVID-19 parece ser un espectro de presentaciones que van desde asintomáticas hasta

fracasos respiratorios, la sintomatología común al inicio de la enfermedad son fiebre, tos y mialgia generalizada, con síntomas menos comunes incluida la producción de esputo, dolor de cabeza y diarrea. En China se comprobó que hasta mediados de febrero de 2020, el 14% de los casos estaban asociados con una enfermedad grave, el 5% de los casos fueron críticos con insuficiencia, choque séptico y/o disfunción multiorgánica (6).

Este es un fármaco en investigación, estudiado en ensayos clínicos para COVID-19 y está disponible para niños y mujeres embarazadas (13) (19). El 14 de Mayo del 2020 se publicó un reporte de caso por el Centro de Salud y Ciencia de la Universidad de Tennessee sobre una paciente embarazada positiva para COVID-19. La misma fue tratada con remdesivir y terapia con plasma y hubo una mejoría exitosa; a los 5 días de la iniciación de su administración, fue extubada con paso a aire ambiente, y 24 horas más tarde de finalizar la terapia con remdesivir fue dada de alta (21). La U.S. Food and Drug Administration (FDA) ha emitido una autorización de uso de emergencia para el uso de del fármaco para el tratamiento de pacientes hospitalizados infectados por SARS-CoV-2, porque el mismo representa un compuesto cuya autorización de uso reciente puede mitigar la morbilidad, mortalidad producida por el virus (6) (13) (17) (20) (26). Desafortunadamente, el fármaco debe administrarse por vía intravenosa, restringiendo su uso a aquellos pacientes con enfermedad relativamente avanzada (27).

En un estudio publicado el 11 de Junio del 2020 por Grein J. et al., se trataron 53 pacientes hospitalizados por COVID-19 grave con remdesivir, y se observó mejoría en 36 de los 53 pacientes. Lo que se considera un aporte para el resto de estudios aleatorizados que tienen como objetivo mostrar la eficacia de su uso para el tratamiento de la infección causada por este virus que se están comprobando con aleatorización continua, controlada con ensayos de placebo (10).

Para la aprobación global del remdesivir como tratamiento específico para el COVID-19 se están realizando una serie de estudios aleatorizados que terminen de confirmar la



eficacia de su utilización; para esto, se han establecido con el paso del tiempo los efectos adversos que se han presentado en los pacientes en los que se ha administrado este fármaco. Estos efectos son anemia o disminución de la hemoglobina, lesión renal aguda, aclaramiento de creatinina o aumento de creatinina en sangre, pirexia, hiperglucemia o aumento del nivel de glucosa en sangre, aumento de ALT y/o aspartato aminotransferasa (AST). Se produjeron efectos adversos de grado 3 o 4 en el 28,8% de los receptores de remdesivir y el 33% de los que recibieron placebo, mientras que se produjeron efectos adversos graves en el 21,1% y 27% (14) (17). La diseminación de virus del tracto respiratorio superior no se redujo con la terapéutica con el medicamento en los ensayos clínicos con animales; esto se puede evidenciar en la necropsia de los animales tratados, ya que tenían daño pulmonar reducido (20).

En un estudio publicado el 30 de Junio del 2020 por Dubert M. et al., se estudiaron y describieron las características clínicas de 5 pacientes hospitalizados por COVID-19, y tratados con este. El resultado fue disminución de las cargas virales en las muestras de la nasofaringe; sin embargo, se dieron efectos secundarios en 4 de cada 5 pacientes que incluyeron dos elevaciones de alamina aminotransferasa (ALT) y dos casos de insuficiencia renal (29).

El remdesivir puede ser eficaz en el tratamiento del SARS-CoV-2, a diferencia de los antivirales utilizados para diferentes enfermedades, como el oseltamivir, que resulta más efectivo cuando se inicia el tratamiento de manera temprana y de ser posible antes del comienzo de los síntomas, lo que le hace prácticamente inútil en el caso del tratamiento para este tipo de pacientes (30).

#### **4. CONCLUSIÓN**

Los resultados de los diferentes ensayos clínicos, estudios aleatorizados e investigaciones analizadas para la realización de este artículo científico sugieren un beneficio notable para el tratamiento temprano con remdesivir en pacientes con enfermedad leve por COVID-

19, con beneficios en la evolución clínica, previniendo la progresión a neumonía grave y generando mejoría rápida en los pacientes tratados con este fármaco. Sin embargo, su uso se limita a los pacientes con enfermedad grave al ser un fármaco intravenoso y al no tener estudios que avalen su efectividad en este tipo de progreso de la enfermedad; por lo que, sigue en estudio para ser utilizado como fármaco de elección en esta patología por la presencia de efectos secundarios, que en su caso pueden tener una repercusión clínica desfavorable en pacientes críticos.

## **CAPÍTULO III.- CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

### **1.3. CONCLUSIONES**

- Los beneficios que se han determinado para el tratamiento con remdesivir en pacientes diagnosticados con COVID-19, se basan en la correcta evolución clínica, previniendo la progresión a neumonía grave y generando mejoría rápida en los pacientes tratados de manera temprana con este fármaco. Los resultados de los diferentes ensayos clínicos, estudios aleatorizados e investigaciones analizadas para la realización de este artículo científico sugieren un beneficio notable para el tratamiento con remdesivir en pacientes con enfermedad leve por SARS-CoV-2; sin embargo, no aporta mayor investigación científica en pacientes con enfermedad grave.
- A pesar de los beneficios establecidos para el uso del remdesivir como tratamiento en los pacientes diagnosticados con COVID-19, su uso se limita a los pacientes con enfermedad grave al ser un fármaco intravenoso, y sigue en estudio para ser utilizado como fármaco de elección en esta enfermedad por la presencia de efectos secundarios, que en su caso pueden tener una repercusión clínica desfavorable en pacientes críticos.

### **1.4. RECOMENDACIONES**

Los beneficios descritos en el estudio sobre el uso del remdesivir como terapia para los pacientes diagnosticados con COVID-19, son varios, y se siguen describiendo en los estudios que se realizan para probar su eficacia; sin embargo, se ve la necesidad del estudio de los pacientes a largo plazo para prevenir y descartar efectos secundarios.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

## LINKOGRAFÍA

- (16) Agostini M. Andres E. Sims A. Graham R. Sheahan T. Lu X. Smith E. Case J. Feng J. Jordan R. Ray A. Cihlar T. Siegel D. Mackman R. Clarke M. Baric R. Denison M. Coronavirus susceptibility to the antiviral remdesivir (GS-5734) is mediated by the viral polymerase and the proofreading exoribonuclease. *mBio*. [Internet] 2018 [Consultado 05 de septiembre 2020]. 9:e00221-18. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/mBio.00221-18>.
- (21) Anderson J. Schauer J. Bryant S. Graves C. The use of convalescent plasma therapy and Remdesivir in the successful management of a critically ill obstetric patient with novel coronavirus 2019 infection: a case report. Elsevier. [Internet] 2020 [Consultado 03 de Septiembre 2020]. 27. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.crwh.2020.e00221>
- (7) Beigel J. Tomashek K. Dodd L. Mehta A. Zingman B. Kalil A. Hohmann E. Chu H. Luetkemeyers A. Kline S. Lopez de Castilla D. Finberg R. Dierberg K. Tapson V. Hsieh L. Patterson T. Paredes R. Sweeney D. Short W. Touloumi G. Lye D. Ohmagari N. Oh M. Ruiz G. Benfield T. Fätkenheuer G. Kortepeter M. AtmarR. Creech C. Lundgreen J. Babiker A. Pett S. Neaton J. Burgess T. Bonnett T. Green M. Makowski M. Osinusi A. Nayak S. Lane H. Remdesivir for the Treatment of Covid-19. *The New England Journal of Medicine*. [Internet] 2020 [Consultado 01 de Septiembre 2020]. Disponible en: DOI: 10.1056/NEJMoa2007764
- (2) Cao Y. Deng Q. Dai S. Remdesivir for severe acute respiratory síndrome coronavirus 2 causing COVID-19: An evaluation of the evidence. *Travel Medicine and Infectious Disease*. [Internet] 2020 [Consultado 26 de marzo 2021]. 35. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101647>
- (11) Chen Y. Liu Q. Guo D. Emerging coronaviruses: genome structure,

- replication, and pathogenesis. *Journal of Medical Virology*. [Internet] 2020 [Consultado 29 de Agosto 2020]. 92: 418-423. Disponible en: DOI: 10.1002/jmv.25681
- (22) Davies M. Osborne V. Lane S. Roy D. Dhanda S. Evans A. Shakir S. Remdesivir in treatment of COVID-19: A systematic Benefit- risk assessment. *Drug Safety*. [Internet] 2020 [Consultado 03 de Septiembre 2020]. Disponible en <https://doi.org/10.1007/s40264-020-00952-1>
  - (29) Dubert M. Visseaux B. Isernia V. Bouadma L. Deconinck L. Patrier J. Wicky P. Le Pluart D. Kramer L. Rioux C. Le Hingrat Q. Houhou-Fidouh N. Yazdanpanah Y. Ghosn J. Lescure F. Case reports study of the first five patients COVID-19 treated with remdesivir in France. *International Journal of Infectious Diseases*. [Internet] 2020 [Consultado 05 de septiembre 2020]. Disponible en: doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.06.093>
  - (6) Eastman R. Roth J. Brimacombe K. Simeonov A. Shen M. Patnaik S. Hall M. Remdesivir: A review of its discovery and development leading to emergency use authorization for treatment of COVID-19. *ACS Cent. Sci*. [Internet] 2020 [Consultado 03 de Septiembre 2020]. 6: 672-683. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1021/acscentsci.0c00489>
  - (5) Ferner R. Aronson J. Remdesivir in covid-19. *BMJ*. [Internet] 2020 [Consultado 28 marzo 2021]. 369. Disponible en: doi: 10.1136/bmj.m1610
  - (10) Grein J. Ohmagari N. Shin D. Diaz G. Asperges E. Castagba A. Feldt T. Green G. Green M. Lescure F. Nicastri E. Oda R. Quiros K. Studemeister A. Redinski J. Ahmed S. Bernett J. Chelliah D. Chen D. Chihara S. Cohen S. Cunningham J. D'Arminio A. Ismail S. Kato H. Lapadula G. L'Her E. Maeno T. Majumder S. Massari M. Mora M. Mutoh Y. Nguyen D. Verweij E. Zoufaly A. Osinusi A. DeZure A. Zhao Y. Zhong L. Chokkalingam A. ElboudwarejE.

- Telep L. Timbs L. Henne I. Sellers S. Cao H. Tan S. Winterbourne L. Desai P. Mera R. Gaggar A. Myers R. Brainard D. Childs R. Flanigan T. Compassionate use of Remdesivir for patients with severe COVID-19. *The New England Journal of Medicine*. [Internet] 2020 [Consultado 03 de Septiembre 2020]. 382(24). Disponible en: DOI: 10.1056/NEJMoa2007016
- (30) Hillaker E. Belfer J. Bondici A. Murad H. Dumkow L. Delayed initiation of remdesivir in a COVID-19 positive patient. *Pharmacotherapy*. [Internet] 2020 [Consultado 05 de septiembre 2020]. 40(6):592–598. Disponible en: doi: 10.1002/phar.2403
  - (8) Huang C. Zhou P. Zumla A. Oestereich L. Sheahan T. Mulangu S. Warren T. Savarino A. Yan Y. Vicent M. Mackenzie A. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Research*. [Internet] 2020 [Consultado 03 de Septiembre 2020]. 30: 269-271. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>
  - (19) Igbinsola I. Miller S. Bianco K. Nelson J. Kappagoda S. Blackburn B. Grant P. Subramanian A. Lyell D. El-Sayed Y. Aziz N. Use of Remdesivir for Pregnant Patients with Severe Novel 2019 Coronavirus Disease. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. [Internet] 2020 [Consultado 03 de septiembre 2020]. Disponible en: doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.08.001>.
  - (4) Jorgensen S. Kebriaei R. Dresser L. Remdesivir: Review of pharmacology, pre-clinical data and emerging clinical experience for COVID-19. *Review of Therapeutics*. [Internet] 2020 [Consultado 28 marzo 2021]. Disponible en: doi:10.1002/PHAR.2429
  - (24) Kirchoerfer R. Halting coronavirus polymerase. *JBC*. [Internet] 2020 [Consultado 06 de septiembre 2020]. 295(15): 4780-4781. Disponible en: DOI

10.1074/jbc.H120.013397

- (9) Kumar A. Singh A. Singh R. Misra A. Remdesivir in COVID-19: A critical review of pharmacology, preclinical and clinical studies. *Clinical Research and Reviews*. [Internet] 2020 [Consultado 29 de Agosto 2020]. 14: 641-648. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.05.018>
- (14) Lamb Y. Remdesivir: First Approval. Springer Nature Switzerland. [Internet] 2020 [ Consultado 05 de septiembre 2020]. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01378-w>
- (18) Li Z. Wang X. Cao D. Sun R. Li C. Li G. Rapid review for the anti-coronavirus effect of remdesivir. *Drug Discoveries and Therapeutics*. [Internet] 2020 [ Consultado 05 de septiembre 2020]. 14(2): 73-76. Disponible en: DOI: 10.5582/ddt.2020.01015
- (13) Lim S. DeBruin D. Leider J. Sederstrom N. Lynfield R. Baker J. Kline S. Kesler S. Rizza S. Wu J. Sharp R. Wolf S. Developing an Ethics Framework for Allocating Remdesivir in the COVID-19 Pandemic. *Mayo Clinic Proceedings*. [Internet] 2020 [Consultado 03 de septiembre 2020]. Disponible en: doi: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.06.016>.
- (15) Mohamed A. Remdesivir in the treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID- 19): A simplified summary. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*. [Internet] 2020 [Consultado 29 de Agosto 2020]. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1767691>
- (17) Montastruc F. Thuriot S. Durrieu G. Hepatic disorders with the use of remdesivir for coronavirus 2019 (COVID-19). *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. [Internet] 2020 [Consultado 05 de septiembre 2020]. Disponible en: doi: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.07.050>.
- (31) Paquini Z. Montali R. Temperoni C. Canovari B. Mancini M. Tempesta M.

- Pimpini D. Zalloco N. Barchiesi F. Effectiveness of remdesivir in patients with COVID-19 under mechanical ventilation in a Italian ICU. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. [Internet] 2020 [Consultado 04 de septiembre 2020]. Disponible en: doi:10.1093/jac/dkaa321
- (27) Parang K. Salem N. Kazeminy A. Tiwari R. Comparative Antiviral Activity of Remdesivir and Anti- HIV Nucleoside Analogs Against Human Coronavirus 229E (HCoV-229E). *Molecules*. [Internet] 2020 [Consultado 05 de Septiembre 2020]. 25. (2343). Disponible en: doi:10.3390/molecules25102343
  - (12) Pardo J. Shukla A. Chamarthi G. Gupte A. The journey of remdesivir: from Ebola to COVID-19. [Internet] 2020 [Consultado 05 de Septiembre 2020]. 9: 1-9. Disponible en: DOI: 10.7573/dic.2020-4-14
  - (23) Reza S. Farhadi T. Velayati A. A review on remdesivir: a possible promising agent for the treatment of COVID-19. *Dovepress*. [Internet] 2020 [Consultado 05 de Septiembre 2020]. 14: 3215-3222. Disponible en: <http://doi.org/10.2147/DDDT.S261154>
  - (26) Schooley R. Carlin A. Beadle J. Valiaeva N. Quan X. Zhang A. Garrestson V. Smith J. Hostetler K. Rethinking remdesivir: synthesis of lipid prodrugs that substantially enhance anti-coronavirus activity. *bioRxiv*. [Internet] 2020 [Consultado 03 de Septiembre 2020]. Disponible en: <https://doi.org/10.1101/2020.08.26.269159>.
  - (25) Sisay M. Available evidence and ongoing clinical trials of remdesivir: could it be a promising therapeutic option for COVID-19. *Frontiers in Pharmacology*. [Internet] 2020 [Consultado 04 de Septiembre 2020]. 11.(791). Disponible en: doi: 10.3389/fphar.2020.00791
  - (28) Spinner C. Gottlieb R. Criner G. Arribas J. Cattelan A. Viladomiu A. Ogbuagu O. Malhotra P. Mullane K. Castagna A. Chai L. Roestenberg M. Yin



- O. Bernasconi E. Le Turnier P. Chang S. SenGupta A. Brainard D. McPhail M. Bhagani S. Ahn M. Sanyal A. Huhn G. Marty F. Effect of Remdesivir vs Standard care on clinical status at 11 days in patients with moderate COVID-19. JAMA. [Internet] 2020 [Consultado 03 de Septiembre 2020]. Disponible en: <https://jamanetwork.com/> on 08/24/2020
- (3) Tawfiq J. Remdesivir as a possible therapeutic option for the COVID-19. Travel Medicine and Infectious Disease. [Internet] 2020 [Consultado 28 marzo 2021]. 34. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101615>
  - Wang Y. Zhang D. Du G. Du R. Zhao J. Jin Y. Fu S. Gao L. Cheng Z. Lu Q. Hu Y. Luo G. Wang K. Lu Y. Li H. Wang S. Ruan S. Yang C. Mei C. Wang Y. Ding D. Wu F. Tang X. Yr X. Ye Y. Liu B. Yang J. Yin W. Wang A. Fan G. Zhou F. Liu Z. Gu X. Xu J. Shang L. Zhang Y. Cao L. Guo T. Wan Y. Qin H. Jiang Y. Jaki T. Hayden F. Horby P. Cao B. Wang C. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. The lancet. [Internet] 2020 [Consultado 28 de marzo 2021]. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31022-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31022-9)
  - (20) Williamson B. Feldmann F. Schwarz B. Meade K. Porter D. Schulz J. Doremalen N. Leighton I. Yinda C. Pérez L. Okumura A. Lovaglio J. Hanley P. Saturday G. Osio C. Anzick S. Barblan K. Clhar T. Martens C. Scott D. Munster V. Wit E. Clinical benefit of remdesivir in rhesus macaques infected with SARS-CoV-2. Nature. [Internet] 2020 [Consultado 05 de septiembre 2020]. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2423-5>