

Valoración del uso del remdesivir para el tratamiento de la COVID-19

Assessment of the remdesivir use for the treatment of COVID-19

Raymel Arceo-Naranjo^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-6835-4169>

Ivón González-Blanco² <https://orcid.org/0000-0002-7686-0897>

Milena Díaz-Molina³ <https://orcid.org/0000-0002-3548-8523>

¹Licenciado en Ciencias Farmacéuticas. Farmacéutico Clínico. Profesor Asistente. Hospital Cubano de Qatar, Qatar.

²Doctor en Ciencias Farmacéuticas. Profesor Auxiliar. Instituto de Farmacia y Alimentos. Universidad de La Habana. La Habana, Cuba.

³Doctor en Ciencias Farmacéuticas. Profesor Titular. Instituto de Farmacia y Alimentos. Universidad de La Habana. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia. Correo electrónico: arceoraymel82@gmail.com

RESUMEN

Introducción: el remdesivir es un profármaco de amplio espectro antiviral que se utiliza para el tratamiento de pacientes hospitalizados por COVID-19.

Objetivo: valorar la evidencia científica disponible sobre el uso del remdesivir en el tratamiento de la COVID-19.

Métodos: se realizó una revisión de la bibliografía en las bases de datos disponibles en español e inglés de la Biblioteca Virtual de Salud, MEDLINE, Lilacs, SciELO, EBSCO y el buscador Google Académico desde 2018 hasta el 2021. Se seleccionaron 50 artículos con la información necesaria.

Desarrollo: las terapias con inhibidores de nucleótidos/nucleósidos dirigidos contra la polimerasa ADN y ARN, pudieran constituirse en los tratamientos medulares de la terapia antiviral. Cuando el remdesivir se convierte en un metabolito activo provoca la terminación de la cadena de ARN viral e inhibe la replicación viral, lo que ha sido confirmado en estudios pre-clínicos. La información disponible de los

ensayos clínicos es controversial, sin embargo, se ha podido comprobar que mejora el tiempo de recuperación de los pacientes y la supervivencia. Aunque ha mostrado un perfil de seguridad favorable, aún se reportan reacciones adversas. El esquema de tratamiento de cinco días muestra buena eficacia y menor tasa de interrupción por efectos adversos; la vía inhalatoria parece mejorar la biodisponibilidad del remdesivir en los tejidos pulmonares.

Conclusiones: el remdesivir está recomendado para el tratamiento de enfermos hospitalizados con COVID-19 y requerimientos de oxígeno, sin embargo, se requieren más investigaciones en seres humanos para confirmar su eficacia clínica en estos pacientes.

Palabras clave: acciones farmacológicas; antivirales; covid-19; farmacocinética.

ABSTRACT

Introduction: remdesivir is a broad-spectrum antiviral prodrug that is used for the treatment of patients hospitalized for COVID-19.

Objective: to assess the available scientific evidence on the use of remdesivir in the treatment of COVID-19.

Methods: a review of the bibliography was carried out in the databases available in Spanish and English from the Virtual Health Library, MEDLINE, Lilacs, SciELO, EBSCO and the Google Scholar search engine from 2018 to 2021. 50 articles were selected with the needed information.

Development: therapies with nucleotide/nucleoside inhibitors directed against DNA and RNA polymerase could become the core treatments of antiviral therapy. When remdesivir is converted to an active metabolite, it causes viral RNA chain termination and inhibits viral replication, which has been confirmed in pre-clinical studies. The information available from clinical trials is controversial, however, it has been shown that it improves patient recovery time and survival. Although it has shown a favorable safety profile, adverse reactions are still being reported. The five-day treatment scheme shows good efficacy and a lower rate of interruption due to adverse effects; the inhaled route appears to improve the bioavailability of remdesivir in lung tissues.

Conclusions: remdesivir is recommended for the treatment of hospitalized patients with COVID-19 and oxygen requirements, however, more research in humans is required to confirm its clinical efficacy in these patients.

Keywords: antivirals; covid-19; pharmacological actions; pharmacokinetics.

Recibido: 20/05/2022

Aprobado: 31/08/2022

INTRODUCCIÓN

Los coronavirus causan infecciones en el tracto respiratorio de los seres humanos, el primero de estos virus fue identificado en 1960. En el año 2002, en China, se registró el SARS-CoV, un coronavirus asociado a un síndrome respiratorio agudo, que se extendió a 26 países con una tasa de mortalidad del 10%. En el año 2019, en Wuhan se reportó el primer caso de Síndrome Respiratorio Agudo Severo producido por un nuevo coronavirus genéticamente similar a SARS-CoV y MERS-CoV (virus del Síndrome Respiratorio del Oriente Medio, por sus siglas en inglés).⁽¹⁾

La Organización Mundial de la Salud (OMS) denominó a este cuadro respiratorio como COVID-19 y a su agente etiológico SARS-CoV-2,⁽²⁾ como la causa de la actual pandemia. Hasta febrero de 2021 más de 100 millones de personas habían sido infectados con el virus, de los cuales fallecieron, más de dos millones.⁽³⁾

La rápida propagación en los seres humanos, la alta transmisión comunitaria, la magnitud global y la carencia de tratamientos eficaces y validados por las agencias internacionales de medicamentos,⁽⁴⁾ convirtieron a la propagación de este virus como el más serio de los problemas que ha enfrentado la comunidad médica en los últimos tiempos.^(3,5)

La COVID-19 puede tener un amplio espectro de presentaciones clínicas, que van desde las formas asintomáticas hasta aquellas con manifestaciones severas.⁽⁶⁾ Los síntomas más comunes que se reportan son: fiebre, tos, mialgias, estornudos, dolores de cabeza e incluso diarreas y producción de esputos.⁽⁷⁾ En los casos más severos se presentan disneas, aumento de la frecuencia respiratoria, baja saturación de oxígeno en sangre, infiltraciones en los pulmones y en los casos más críticos fallo respiratorio, shock séptico, fallo multiórganos y la muerte.⁽⁸⁾

La infección transcurre fundamentalmente por dos etapas. En la primera, el virus del SARS-CoV-2 requiere acceder a las células para la infección y posterior replicación. En la siguiente, la enfermedad alcanza una exacerbación de la respuesta inmune al virus que lleva a numerosos daños celulares. La

terapia temprana podría tener un impacto importante en el curso de la enfermedad, al garantizar concentraciones plasmáticas adecuadas de los antivirales en los tejidos pulmonares.^(9,10)

Las circunstancias sin precedentes de la pandemia mundial han significado un reto particular debido a la carencia de tratamientos de gran efectividad y de pautas terapéuticas validadas. Según las experiencias clínicas alcanzadas, el tratamiento de los pacientes varía según la gravedad y las condiciones médicas subyacentes. Varios candidatos de tratamientos han surgido, entre los que se incluyen los análogos de nucleótidos (remdesivir, favipiravir y ribavirin), antimaláricos (cloroquina e hidroxicloroquina), inhibidores de proteasas (lopinavir/ritonavir), interferón β , antiinflamatorios no esteroideos, esteroides (dexametasona), inhibidores de los receptores de la IL-1 y IL-6 (toxilizumab y anakinra) entre otros.⁽¹¹⁾

El remdesivir es un fármaco experimental diseñado para el tratamiento del Ébola, que ha demostrado actividad frente a diversos virus, incluyendo el SARS-CoV-2 en estudios preclínicos, y se recomienda para el tratamiento de pacientes hospitalizados con COVID-19 en estado grave que requieren suplementación de oxígeno.⁽¹¹⁾

Teniendo en cuenta que, debido al tiempo de aplicación en humanos, existen pocos estudios clínicos que brinden la información necesaria sobre el uso de este antiviral y de su perfil de seguridad en el tratamiento de la COVID-19, el presente trabajo tiene como objetivo valorar la información científica disponible sobre el uso del remdesivir en el tratamiento de la COVID-19.

MÉTODOS

Se realizó una revisión bibliográfica de fuentes primarias consultadas en las principales bases de datos bibliográficas internacionales en ciencias de la salud disponibles en la Biblioteca Virtual de Salud, MEDLINE, Lilacs, CUMED, BBO-Odontología, SciELO, EBSCO y en el buscador Google Académico, entre los años 2018 al 2021, en idiomas español e inglés. Se utilizaron los métodos teóricos histórico-lógico, inductivo-deductivo y analítico-sintético. Las palabras clave empleadas para la revisión que se obtuvieron de los Descriptores en Ciencias de la Salud, de la Biblioteca Virtual en Salud, y el *Medical Subject Headings*, de la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos de América (*US National Library of Medicine*), fueron: antiviral, COVID-19, eficacia clínica, reacciones adversas, farmacodinamia y farmacocinética

Se revisó un total de 265 artículos y de estos, se seleccionaron 50, que abordaron resultados preclínicos, propiedades farmacocinéticas y farmacodinamias del remdesivir, sus efectos adversos y perfil de seguridad, así como aquellos que relacionaban el uso del antiviral en los pacientes hospitalizados con COVID- 19. Fueron excluidos los artículos de informes de casos esporádicos.

DESARROLLO

Las fases del ciclo de vida del SARS-CoV-2 proporcionan las características necesarias para llevar a cabo la terapia con medicamentos antivirales como son los inhibidores de la fusión y de la entrada del virus a la célula (por ejemplo el mesilato de camostat) y los inhibidores de la replicación viral donde se incluyen las proteasas, polimerasas y metiltransferasas virales.⁽¹²⁾ En la actualidad, varias investigaciones sugieren que las terapias con inhibidores de nucleótidos/nucleósidos dirigidos contra las polimerasas de ADN y ARN pudieran convertirse en tratamientos medulares de la terapia antiviral.⁽¹³⁾

Remdesivir

El remdesivir es un medicamento antiviral en investigación, que en sus inicios, se utilizó en el tratamiento del Ébola y después se autorizó para uso en emergencias por casos graves de COVID-19 (necesidad de oxígeno o saturación de oxígeno <94 % al aire ambiente, ventilación mecánica o uso de oxigenación extracorpórea).⁽¹⁵⁾

En diferentes pruebas *in vivo* ha mostrado un amplio espectro antiviral que incluye al SARS-CoV-2, ya que puede incorporarse con más eficiencia que el ATP al ARN y provocar la terminación temprana de la cadena de este nucleótido.^(15,16)

Estudios en monos infectados con el SARS-CoV-2 revelaron que la administración temprana del remdesivir está asociada con una significativa reducción de la carga viral y del daño pulmonar.⁽¹⁶⁾ Al principio, estuvo disponible por medio de programas de uso compasivo para pacientes con COVID-19, pero luego la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos de Norteamérica (FDA) le otorgó la autorización para el uso de emergencia en el tratamiento de la Covid-19.⁽¹⁷⁾

En mayo de 2020 también recibió autorización condicional para su comercialización en la Unión Europea, Japón, Taiwán, India, Singapur y en los Emiratos Árabes Unidos y el 22 de octubre de 2020, la FDA otorgó completa aprobación para el tratamiento de pacientes hospitalizados con COVID-19.^(17,18)

El remdesivir fue el primer antiviral en recibir aprobación de uso por la FDA para el tratamiento de pacientes adultos y adolescentes hospitalizados con COVID-19.^(9,19)

Estudios *in vitro* e *in vivo* del remdesivir

El remdesivir es un agente antiviral de amplio espectro contra el virus de ARN,⁽²⁰⁾ capaz de reducir la replicación viral en macrófagos y en células de endoteliales microvasculares de los pulmones. Su uso en ratas infectadas con SARS-CoV-1 redujo la carga viral, mientras que un tratamiento terapéutico en *Macacus rhesus*, 12 horas después de inoculados, redujo la carga viral de SARS-CoV-2, modificando la progresión clínica de la enfermedad. En el mismo modelo animal también redujo los signos clínicos, la replicación viral y la presencia de lesiones graves en los pulmones.⁽²¹⁾

Este antiviral ha demostrado una potente acción inhibitoria contra el SARS, al bloquear la infección en cultivos de células humanas a concentraciones muy bajas con concentraciones efectivas medias (EC₅₀) de 0.77 μ M y EC₉₀ de 1.76 μ M.^(22,23)

En estudios *in vivo*, el remdesivir ha mostrado la capacidad de inhibir la replicación viral y la reducción de la carga viral; esta respuesta al medicamento está relacionada de forma directa con la dosis. Similares resultados se presentaron también en diferentes biomodelos experimentales.⁽²⁴⁾

El tratamiento con el remdesivir después de la replicación del SARS-CoV en el epitelio pulmonar, no ha logrado demostrar que modifica la severidad de la enfermedad o la mortalidad, a pesar de que se corrobora una reducción del título viral en los tejidos pulmonares. Aunque es apreciable la reducción de la carga viral, los beneficios clínicos como la reducción de la gravedad y la progresión de la enfermedad, no se evidencian de forma clara.⁽²⁵⁾

Un estudio del *National Institute of Allergy and Infectious Diseases* de los Estados Unidos de Norteamérica reportó significativos beneficios clínicos en términos de tiempo de recuperación.⁽²⁶⁾

Por otra parte, se ha sugerido que la pérdida de eficacia clínica del remdesivir pudiera estar relacionada con que algunos virus y entre ellos el SARS-CoV-2, pueden desarrollar resistencia parcial como resultado de mutaciones en los genes que codifican para el ADN polimerasa, lo que desencadena la actividad de corrección de determinadas enzimas.⁽⁵⁾

Los resultados de algunos ensayos clínicos son contradictorios⁽²⁷⁾ y arrojan una enorme incertidumbre en la valoración final de la eficacia y la seguridad del remdesivir. Algunas investigaciones en seres humanos realizadas en varios países (por ejemplo *WHO Solidarity therapeutic trial*) referida en una revisión sistemática y metaanálisis por Al-Abdoh y cols.⁽²⁸⁾ han encontrado muy pocas evidencias

estadísticamente significativas sobre el tiempo de mejoría y la tasa de mortalidad entre los individuos con COVID-19 tratados con remdesivir.

Por otra parte, otros ensayos clínicos han encontrado mejorías en el tiempo de recuperación de pacientes que requirieron suplementación de oxígeno de bajo flujo a los 14 días, lo que le confiere beneficios sustanciales de supervivencia a este grupo de pacientes, así como, en la tasa de recuperación, el tiempo de egreso y en las manifestaciones de eventos adversos severos, comparado con grupos de control.^(16,29)

Aunque la combinación del remdesivir con la dexametasona no ha sido evaluada con el rigor necesario, con tal asociación se obtiene un potencial efecto antiinflamatorio que pudiera prevenir o mitigar el daño inflamatorio consecuente de la propia infección viral.⁽⁹⁾

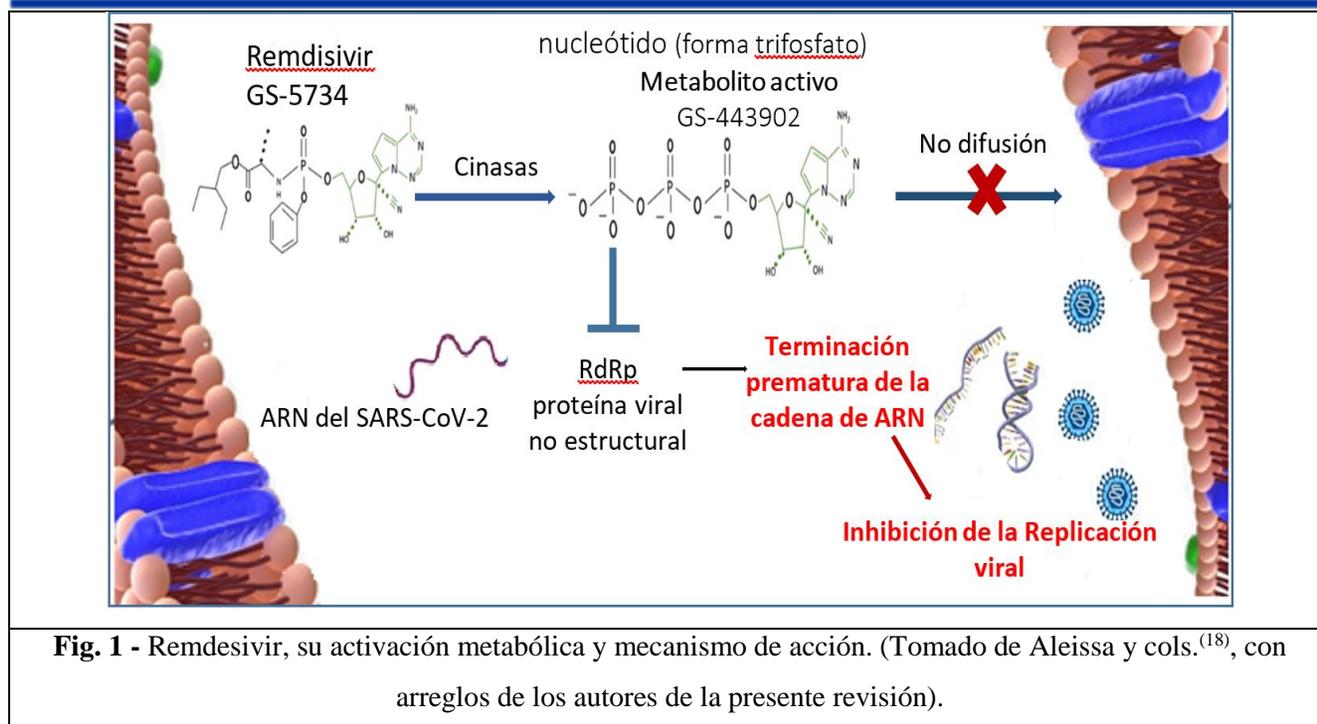
Se han planteado nuevas estrategias para evaluar la combinación del remdesivir con otro grupo de fármacos como los modificadores de la respuesta inmune (inhibidores de la quinasa de Janus [por ejemplo, Baricitinib], e interferón β 1b) en un intento de reducir la tasa de mortalidad.⁽³⁰⁾ A pesar de las altas expectativas con el remdesivir en el tratamiento de la COVID-19, los resultados de los ensayos clínicos, aún no son concluyentes.⁽²⁶⁾

Acciones farmacológicas

El remdesivir (GS-5734) es un profármaco análogo de nucleósido de adenosina cargado negativamente, que al penetrar la membrana citoplasmática es metabolizado y convertido a metabolito de alanina GS-441524 (detectable en plasma) y luego, en análogo de nucleósido GS-443902 (solamente detectable dentro de la célula).⁽²³⁾

El metabolito activo GS-443902 actúa como un análogo trifosfatado (ATP), que se incorpora en el ARN del SARS-CoV-2 por la vía de la proteína RdRp.⁽³¹⁾ El RdRp es una proteína viral no estructural, altamente conservada, esencial para la replicación del virus l que al incorporar el GS-443902 conduce a la terminación de la cadena y por lo tanto a la inhibición de la replicación viral.^(18,32) (Fig. 1).

El remdesivir es un débil inhibidor de las polimerasas de ADN y ARN de los mamíferos y presenta un bajo potencial de toxicidad mitocondrial, especialmente cuando se utiliza en períodos entre cinco y 10 días.^(6,28)



Farmacocinética

El remdesivir no se encuentra disponible para la administración oral debido a que es inactivado por la intensa hidrólisis de las enzimas carboxyl-esterasas (CEA) durante el metabolismo del primer paso hepático. En seres humanos la tasa de expresión de enzimas carboxyl-esterasas puede diferir en dependencia del órgano o tejido en cuestión. Luego de una dosis intravenosa el remdesivir y sus metabolitos son ampliamente distribuidos en niveles relativamente altos, sin embargo, las diferencias en la expresión de enzimas metabólicas entre órganos pudieran afectar el metabolismo y activación del remdesivir. En órganos como el hígado y los riñones la expresión es elevada, mientras que en los pulmones es baja.⁽³³⁾

La biodisponibilidad por vía intravenosa alcanza el 100% y es rápidamente metabolizado indicando una mejor consistencia y rápida liberación con niveles máximos de los metabolitos análogos, pero no así por la vía intramuscular que es mucho más lenta y de liberación irregular. El pico de las concentraciones en plasma se alcanza entre 0,75 y tres horas después. En plasma son detectables los metabolitos GS-441524 y GS-704277, mientras que el metabolito farmacológicamente activo se localizará solamente en células mononucleares de la sangre periférica (PBMC).⁽²³⁾

El tiempo de vida media en plasma del remdesivir es de aproximadamente una hora y el de los metabolitos (GS-441524 y GS-443902) está entre 40 y 50 horas. Se ha detectado alrededor del 10% del

remdesivir en forma inalterada y el 49% de los metabolitos (GS-704277) en la orina de pacientes con función renal normal. El compuesto y sus metabolitos sufren acumulación en pacientes con daños de la función renal, por lo que el tratamiento no se recomienda en pacientes con filtración glomerular por debajo 30 ml/min.^(23,33,34)

El remdesivir y sus metabolitos pueden ser removidos del plasma por diálisis intermitentes. En un estudio realizado por Patrick Lê y cols.⁽³⁴⁾ se informó que las concentraciones en el plasma del GS-441524 antes de las hemodiálisis en un paciente con función renal reducida, se encontraban cuatro veces por encima de las concentraciones máximas de un paciente adulto normal.

El fármaco se une en un grado de moderado a alto a las proteínas plasmáticas (88 a 93,6%), en cambio, los metabolitos lo hacen entre un uno y un dos por ciento. Su metabolismo es principalmente en el hígado por las enzimas carboxi-esterasa tipo 1, la cathepsina A y el complejo enzimático citocromo P450 (CYP3A). Su principal vía de eliminación es renal y en menor cuantía por las heces.⁽²³⁾

En la actualidad, para mejorar la biodisponibilidad en los tejidos pulmonares se ha formulado un preparado inhalatorio de remdesivir. Estudios realizados en hámsteres con esta formulación demostraron una liberación efectiva del fármaco. También se ha evidenciado que los niveles de remdesivir y metabolitos son lo suficientemente altos para lograr la efectividad terapéutica por la vía inhalatoria, lo que constituye una prometedora alternativa al tratamiento de la COVID-19.⁽³⁵⁾ Sin embargo, los datos disponibles para este tipo de forma farmacéutica, aún son escasos y se requieren más estudios para validar esta opción.

Uso del remdesivir en la COVID-19

De acuerdo con las características físico-químicas del remdesivir y su esquema farmacocinético en el organismo humano, parece poco probable que el remdesivir y sus metabolitos activos pudieran alcanzar concentraciones terapéuticamente efectivas en el tejido pulmonar en humanos.⁽¹⁶⁾ El remdesivir está potencialmente recomendado para el tratamiento de pacientes hospitalizados con COVID-19 en estados graves que requieren suplementación de oxígeno, pero no para aquellos bajo ventilación mecánica u oxigenación con membranas extracorpóreas (por sus siglas en inglés ECMO).^(21,35)

En la actualidad, el fármaco se encuentra disponible en dos tipos de formulaciones libres de preservantes. Una, en forma de solución concentrada de base acuosa y la otra en forma de polvo liofilizado, pero ambas contienen 100 mg por vial. La dosis recomendada para pacientes adultos y pediátricos con peso mayor de 40 Kg, es de 200 mg en dosis de carga inicial el primer día, seguido de 100 mg cada 24 horas por

cuatro días más. Aunque no se han encontrado diferencias significativas entre los regímenes de cinco días y 10 días⁽³⁶⁾, los esquemas de tratamiento de 10 días se asocian con un incremento en la incidencia de reacciones adversas y una alta tasa de interrupción de los tratamientos debido a los efectos indeseables.⁽²⁸⁾

Interacciones

Hasta el momento no se han reportado interacciones medicamentosas clínicamente relevantes en seres humanos, sin embargo, el potencial de interacciones aún no ha sido completamente establecido por el poco tiempo de uso del fármaco.

Algunos estudios *in vitro*⁽³³⁾ han demostrado que el remdesivir es un sustrato del complejo enzimático CYP450 y puede inhibir: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, y CYP2A4. También, mediante estudios *in vitro* se ha demostrado un efecto de antagonismo entre cloroquina y la hidroxicloquina con la activación intracelular y la actividad antiviral del remdesivir, por lo que la coadministración de estos grupos de fármacos no está recomendada.^(37,49)

Toxicidad renal y hepática del remdesivir

Aún no se cuenta con suficiente información acerca del efecto del remdesivir en la función renal y la relación con el daño renal agudo (DRA), sin embargo, el remdesivir y sus metabolitos (GS-441524) se acumulan durante las enfermedades renales alcanzando elevadas concentraciones en sangre.³⁸ A pesar de esto, no se recomiendan ajustes de dosis en estos casos.⁽⁴¹⁾

El remdesivir ha mostrado cierto potencial nefrotóxico en los estudios preclínicos con altas dosis y por largos períodos (*Monus Rhesus* y ratas), incluso desde la primera administración existen indicios de daño renal agudo. Debido a estos datos no se aconseja el uso del remdesivir en pacientes con tasas de filtración glomerular por debajo de 30ml/min a menos que los beneficios superen los riesgos.^(38,39,40)

Se ha reportado que en esos pacientes la mortalidad ha sido superior, sin embargo, ningún caso fatal ha sido atribuido al remdesivir. A pesar de todo, los niveles de remdesivir en sangre durante el fallo renal son indetectables, en cambio los niveles de GS-441524 se encuentran elevados,⁽⁴⁰⁾ lo que conlleva a pensar que el remdesivir en sí, no es responsable de la nefrotoxicidad, sino la acumulación del GS-441524.⁽⁴¹⁾

Los pacientes con DRA y COVID-19 se asocian con un mal pronóstico, sin embargo, en ello influye también la edad del paciente, la presencia de comorbilidades, de antecedentes patológicos y el propio proceso de la infección por el SARS-CoV-2 en los riñones. En los pacientes con una infección grave por

COVID-19 en las Unidades de Cuidados Intensivos se incrementa la tasa de incidencia significativamente.⁽⁴²⁾

Los riñones son órganos con elevada expresión de receptores para la enzima convertidora angiotensina II que los convierte en una diana del virus. El ataque del virus en sí puede generar inestabilidad hemodinámica, disfunción microcirculatoria, daño celular tubular, cogestión renal, disfunción endotelial y trombos microvasculares.⁽⁴³⁾

En estudios de inmunohistoquímica del tejido renal de pacientes fallecidos, se ha comprobado la presencia de proteínas de la nucleocápsida de SARS-CoV-2 en los túbulos renales relacionado posiblemente, con daño tubular provocado por el virus.⁽⁴²⁾ Por otra parte, no se ha identificado riesgo de daño renal agudo en los pacientes que han recibido remdesivir,⁽⁴⁰⁾ en cambio, la mayor mortalidad en los pacientes con DRA puede estar también relacionada con la edad avanzada, comorbilidades, mayor uso de vasopresores e inotrópicos y el mayor uso de la ventilación mecánica.⁽⁴¹⁾

En reportes de casos de pacientes con baja tasa de filtración glomerular en estado crítico, el tratamiento con remdesivir fue capaz de lograr una mejoría diaria al mantener a los pacientes negativos por varios días y recibir el alta médica en un plazo de tiempo inferior a otros pacientes que no recibieron el tratamiento.³⁸ Las evidencias de eficacia clínica no son suficientes y se requieren más investigaciones sobre el remdesivir en este tipo de poblaciones.^(40,41)

Otros factores de importancia en el desarrollo de DRA son la severidad de la enfermedad, la liberación descontrolada y excesiva de citoquinas producida durante el proceso infeccioso viral que daña a los tejidos sanos y la etnicidad,⁽⁴⁴⁾ pues determinadas poblaciones tienden a expresar mayor densidad de receptores de angiotensinas la principal de entrada del SARS-CoV-2 al huésped.⁽⁴³⁾

Estudios de toxicidad en animales no han mostrado cambios en el hígado mientras que trasciende la elevación transitoria de las aminotransferasas durante los estudios clínicos tras el inicio del tratamiento con el remdesivir.⁽⁴⁹⁾

Existen reportes de interrupción del tratamiento prematuramente por la elevación de los niveles de enzimas hepáticas,⁽⁴⁵⁾ sin embargo, también es relevante la incidencia de alteraciones hepáticas en personas con COVID-19, por lo que resulta un reto tratar de distinguir si el aumento de las aminotranferasas/bilirrubinas puede estar relacionado con el remdesivir o con la infección.^(46,47)

Para los pacientes con COVID-19 y lesiones agudas hepáticas, se deben analizar las causas de las lesiones y tomar las medidas adecuadas, además se deben monitorizar muy de cerca los niveles de ALT, AST,

bilirrubinas totales, entre otras.⁽⁴⁸⁾ Si los niveles de ALT se encuentran 10 veces superior al valor normal, el tratamiento con remdesivir debe ser suspendido.⁽⁴⁹⁾

Al parecer, el metabolito activo del remdesivir pudiera sufrir acumulación en el hígado, los riñones y el tracto gastrointestinal.⁽¹⁶⁾

Reacciones adversas

Al igual que con las interacciones medicamentosas existe una limitada disponibilidad de datos acerca del perfil de eventos adversos del remdesivir. Las reacciones de hipersensibilidad, reacciones anafilácticas y las relacionadas con el sitio de administración, han sido observadas de forma excepcional.⁽⁵⁰⁾ Otras son de mayor frecuencia como el incremento de la aminotransferasa.⁽⁴⁹⁾

Un estudio de fase III durante el Ébola reportó un evento adverso fatal con hipotensión peri-infusional relacionado con la administración de remdesivir que condujo a un ataque cardíaco y muerte del paciente.⁽⁴⁹⁾

Dentro de los efectos adversos reportados con más frecuencia se encuentran la flebitis, constipación, dolor de cabeza, náuseas, equimosis y dolor extremo.⁽⁴⁹⁾ También, el remdesivir puede causar síntomas gastrointestinales (náuseas, vómito, gastroparesis y hemorragia rectal), elevación de los niveles de transaminasas e incremento del tiempo de protrombina. Dado que la formulación contiene componentes que son eliminados por filtración glomerular, los pacientes con alteraciones renales no deben utilizar esta clase de tratamientos y está contraindicado en aquellos con una tasa de filtración glomerular estimada (por sus siglas en inglés eGFR) menor de 50 mL/min. Sin embargo, con los datos disponibles se considera que el perfil de eventos adversos del remdesivir en general es favorable.^(9,50)

Otros reportes realizados, incluyen los fallos respiratorios, hipoxia y distress respiratorio.⁽⁴⁰⁻⁴⁹⁾

La farmacocinética y farmacodinamia del remdesivir justifican el uso al inicio y en las etapas más complejas de la COVID-19, aunque todavía existen estudios en curso para validar su efectividad en cada una de ellas.⁽⁵⁰⁾

La existencia de formulaciones para ser administradas por vía inhalatoria podría favorecer la biodisponibilidad del antiviral y los beneficios clínicos del tratamiento.⁽³⁵⁾ Este antiviral mejora el tiempo de recuperación de pacientes que requirieron suplementación de oxígeno y mejoran la supervivencia de los mismos.⁽⁵⁰⁾



Aunque se requieren más estudios en seres humanos para entender los efectos del remdesivir, parece que los mejores resultados dependen de su indicación en la primera etapa antes de la exacerbación de la respuesta inmune previo a la evolución de la enfermedad hacia la etapa grave.^(49,50)

Por otra parte, aún resulta difícil comprender los resultados del uso del remdesivir hasta el momento, ya que siempre se utiliza en situaciones de polifarmacia, lo que hace más compleja la interpretación de los estudios. Sin embargo, teniendo en cuenta el fenómeno de la liberación descontrolada de citoquina potencialmente lesiva a las células propias de los pacientes (tormenta de citoquina) y los efectos terapéuticos del uso de la dexametasona para estas situaciones, la combinación del remdesivir-dexametazona e inmunomoduladores, pudiera aumentar la probabilidad de éxito terapéutico, lo que justifica aún más la necesidad de extender las investigaciones clínicas en estas condiciones.^(49,50)

Las evidencias presentadas muestran que el remdesivir es un antiviral que ofrece potencialidades terapéuticas frente al SARS CoV-2 y su relación riesgo-beneficio es favorable, aunque se hace necesario continuar la investigación clínica experimental para completar las evidencias sobre aspectos de seguridad.

El presente trabajo tiene como principal limitación que se utilizaron los resultados de investigaciones que estuvieron disponibles hasta el 2021 con resultados diversos y algunos de ellos contradictorios. El remdesivir es un fármaco en investigación que requiere del monitoreo constante de información. La repentina aparición del SARS-CoV-2 como agente causal de la COVID-19 y su declaración como pandemia mundial en corto tiempo, obligaron a la comunidad médica a trabajar con información científica limitada en seres humanos.

CONCLUSIONES

El remdesivir continúa siendo recomendado para el tratamiento de pacientes hospitalizados con COVID-19 en estados graves que requieran suplementación de oxígeno, pero no para aquellos bajo ventilación mecánica o ECMO. El perfil de seguridad mostrado es favorable con una baja incidencia de reacciones adversas severas reportadas. A pesar del creciente volumen de información acerca del remdesivir se requieren más investigaciones clínicas que evidencien la eficacia y seguridad frente a la COVID-19 y su papel en tratamientos combinados. La actual revisión aporta un acercamiento a los resultados del uso del





remdesivir en pacientes con COVID-19 para organizar conocimientos farmacológicos, de efectividad clínica y seguridad obtenidos por diferentes autores.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Harapan H, Itoh N, Yufika A, Winardi W, Keam S, Te H, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A literature review. *J. Infect. Public Health* [Internet]. 2020 [citado 23 Mar 2021];13(5):667-73. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1876034120304329>
2. Castella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn SC, Napoli RD. Features, Evaluation and Treatment of coronavirus (Covid-19). NLM. En: StatPearls [Internet]. Florida: StatPearls Publishing. 2021 [citado 20 Abr 2021]; Disponible en: <https://apps.dtic.mil/sti/pdfs/AD1127230.pdf>
3. Daou F, Sleymane GA, Brado DA, Khanafer N, Tobaiqy M, Faraj AA. The History, Efficacy, and Safety of Potential Therapeutics: A Narrative Overview of the Complex Life of Covid-19. *Int. J. Environ. Res. Public Health* [Internet]. 2021 [citado 20 Abr 2021];18:[aprox. 16 p.]. Disponible en: https://mdpi-res.com/d_attachment/ijerph/ijerph-18-00955/article_deploy/ijerph-18-00955.pdf?version=1611325090
4. Wu J, Liang B, Chen C, Wang H, Fang Y, Shen S, et al. SARS-CoV-2 infection induces sustained humoral immune response in convalescent patients following symptomatic COVID-19. *Nat Comm* [Internet]. 2021 [citado 20 Abr 2021];12:[aprox. 9 p.] Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7985370/pdf/41467_2021_Article_22034.pdf
5. Jirjees F, Saad AK, Hano ZA, Hatahet T, Obaidi HA, Bashi YD. COVID-19 Treatment Guidelines: Do They Really Reflects Best Medical Practices to Manage the Pandemic? *Inf Dis Rep* [Internet]. 2021 Feb 24 [citado 15 May 2021];13(2):259-84. Disponible en: https://mdpi-res.com/d_attachment/idr/idr-13-00029/article_deploy/idr-13-00029.pdf?version=1617938877
6. Eastman RT, Roth JS, Brimacombe KR, Simeonov A, Shen M, Patnaik S, et. al. Remdesivir: A Review of its Discovery and Development Leading to Emergency Use Authorization for Treatment of Covid-19. *ACS Cent Sci* [Internet]. 2020 [citado 13 Abr 2021];6(5):672-83. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7202249/pdf/oc0c00489.pdf>





7. Wang C, Wang Z, Wang G, Lau JAY, Zang K, Li W. COVID-19 in early 2021: current status and looking forward. *Signal Transduct Target Ther* [Internet]. 2021 [citado 13 Abr 2021];6:[aprox. 14 p.]. Disponible es: <https://www.nature.com/articles/s41392-021-00527-1.pdf>
8. Díaz-Catrillón F, Toro-Montoya AI. SARS-CoV-2/Covid-19: el virus la enfermedad y la pandemia. *EMC* [Internet]. 2020 [citado 13 Abr 2021];24(3):183-205. Disponible en: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/05/1096519/covid-19.pdf>
9. National Institutes of Health. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. NIH [Internet]. [citado 13 Abr 2021]. Disponible en: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
10. Sun D. Remdesivir for treatment of Covid-19: Combination of Pulmonary and IV Administration May Offer Additional Benefits. *AAPS J* [Internet]. 2020 [citado 13 Abr 2021];22(4):[aprox. 6 p.]. Disponible es: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7250281/pdf/12248_2020_Article_459.pdf
11. Mehta N, Mazer-Amirshahi M, Alkindi N, Pourmand A. Pharmacotherapy in Covid-19; A narrative review for emergency providers. *Am J Emerg Med* [Internet]. 2020 [citado 13 Abr 2021];38(7):1488-93. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7158837/pdf/main.pdf>
12. Gómez JT, Dieguez RG, Pérez MA. Alternativas terapéuticas para el manejo de la Covid-19. *Ciencias Clínicas y Patológicas. Rev haban cienc méd* [Internet]. 2020 [citado 13 Abr 2021];19(Supl. 1):[aprox. 15 p.]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/rhcm/v19s1/1729-519X-rhcm-19-s1-e3328.pdf>
13. Lu G, Zhang X, Zheng W, Sun J, Hua Lan, Xu L, et al. Development of a Simple In Vitro Assay To Identify and Evaluate Nucleotide Analogs against SARS-CoV-2 RNA Dependent RNA Polymerase. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2020 [citado 13 Abr 2021];65(1):e1508-20. Disponible en: <https://journals.asm.org/doi/pdf/10.1128/AAC.01508-20>
14. Kumar I. A review on pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical aspects of remdesivir and favipiravir for the treatment of coronavirus diseases. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics* [Internet]. 2021 [citado 13 Abr 2021];11(1):121-29. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Inder-Kumar-2/publication/348554319_A_review_on_pharmacokinetics_pharmacodynamics_and_clinical_aspects_of_remdesivir_and_favipiravir_for_the_treatment_of_coronavirus_disease/links/6003b07692851c13fe17f5c4/A-review-on-pharmacokinetics-pharmacodynamics-and-clinical-aspects-of-remdesivir-and-favipiravir-for-the-treatment-of-coronavirus-disease.pdf





15. Byléhn F, Menéndez CA, Pérez-Lemus GR, Alvarado W, De Pablo JJ. Modeling the Binding Mechanism of Remdesivir, Favipiravir, and Ribavirin to SARS-CoV-2 RNA-Dependent RNA Polymerase. ACS Cent Sci [Internet]. 2017 [citado 13 Abr 2021];7(1):164-74. Disponible en: <https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/acscentsci.0c01242>
16. Rezagholizadeh A, Khiali S, SarbaKhsh P, Entezari–Maleki T. Remdesivir for Treatment of Covid-19: an updated systematic review and meta-analysis. Eur J Pharmacol [Internet]. 2021 [citado 13 Abr 2021];897:[aprox. 8 p.]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014299921000790>
17. Davis M, Osborne V, Lane S, Roy D, Dhanda S, Evans A, et al. Remdesivir in Treatment of Covid-19: A Systematic Benefic-Risk Assessment. Drug Saf [Internet]. 2020 [citado 13 Abr 2021];43(7):645-56. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7255634/pdf/40264_2020_Article_952.pdf
18. Aleissa MM, Silverman EA, Paredes AL, Nutt CT, Richterman A, Marty F. New Perspective of Antimicrobial Agents: Remdesivir Treatment for Covid-19. Antimicrob Agents Chemother [Internet]. 2020 [citado 13 Abr 2021];65(1):[aprox. 18 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7927874/pdf/AAC.01814-20.pdf>
19. Dal-Ré R, Banzi R, Georgin-Lavialle S, Porcher R, Sofat R, Zeitlinger M, et al. Remdesivir for Covid-19 in Europe: will it provide value for money? Comment. Lancet [Internet]. 2021 [citado 13 Abr 2021];9(2):127-28. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/sdfe/reader/pii/S2213260020305683/pdf>
20. Xu Y, Barauskas O, Kim C, Babusis D, Murakami E, Korniyev D, et al. Off-Target In Vitro Profiling Demonstrates that Remdesivir Is a Highly Selective Antiviral Agent. ASM AAC [Internet]. 2021 [citado 13 Abr 2021];65(2):[aprox. 14 p.]. Disponible en: <https://journals.asm.org/doi/pdf/10.1128/aac.02237-20>
21. Bhimraj A, Morgan RL, Shumarker AH, Lavergne V, Baden L, Cheg VCC, et al. Infectious Diseases Society of American Guideline on the Treatment and Management of Patients with Covid-19. IDSA [Internet]. 2020 [citado 13 Abr 2021]; Version 4.2.1. Disponible en: <https://www.idsociety.org/globalassets/idsa/practice-guidelines/covid-19/treatment/idsa-covid-19-gl-tx-and-mgmt-v9.0.0.pdf>





22. Frediansyanh A, Nainu F, Dhama K, Mudatsir M, Harapan H. Remdesivir and its antiviral activity against COVID-19: A Systematic Review. Clin. Epidemiology Glob. Health. [Internet]. 2020 [citado 13 Abr 2021];9:123-27. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213398420301810>
23. Humeniuk R, Mathias A, Kirby BJ, Lutz JD, Cao H, Osinusi A, et al. Pharmacokinetic, Pharmacodynamic, and Drugs Interaction Profile of Remdesivir, a SARS-CoV-2 Replication Inhibitor. Clin Pharmacokinet [Internet]. 2021 [citado 13 Abr 2021];60:569-83. Disponible en: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s40262-021-00984-5.pdf>
24. Sherwat A, Murray J, Birnkrant D, Farley J. Combined Cross-Discipline Team Leader, Division Director and ODE Director Summary Review. Center for Drugs Evaluation and Research. Application Number: 214787rig1s000. Summary Review. Gilead Sciences Inc [Internet]. 21 Oct 2020 [citado 13 Abr 2021]; NDA 214787. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2020/214787Orig1s000Sumr.pdf
25. Jaime-Lin HX, Cho S, Meyyur-Aravamudan V, Yu-Sanda H, Palraj R, Molton JS, et al. Remdesivir in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) treatment: a review of evidence. Infection [Internet]. 2020 [citado 13 Abr 2021];49(3):201-10. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7778417/pdf/15010_2020_Article_1557.pdf
26. Killegeros M, Tashima KT, Mylona EK, Rybal N, Flanigan TP, Farmakiotis D, et al. Remdesivir Use Compared With Supportive Care in Hospitalized Patients With Severe COVID-19: A single Single-Center Experience. Open Forum Infect Dis [Internet]. 2020 [citado 13 Abr 2021];7(10):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7454852/pdf/ofaa319.pdf>
27. 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 [Internet] 2020 [citado 13 Abr 2021];395:1569-78. Disponible en: <http://klinikfarmakoloji.com/sites/default/files/2020-08/remdesivir-wang.pdf>
28. Al-Abdouh A, Bizanti A, Barbarawi M, Jadri A, Kumar A, Fashanu OE, et al. Remdesivir for treatment of Covid-19: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Contemp Clin Trials [Internet]. 2021 [citado 13 Abr 2021];101. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7789823/pdf/main.pdf>





29. Kelleni M. Tocilizumab, Remdesivir, Favipiravir, and Dexamethasone Repurposed for Covid-19: a Comprehensive Clinical and Pharmacovigilant Reassessment. *SN Compr Clin Med* [Internet]. 2021 [citado 13 Abr 2021];3(4):919-23. Disponible en: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s42399-021-00824-4.pdf?pdf=button%20sticky>
30. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Metha AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for Treatment of Covid-19- Final Report. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 [citado 13 Abr 2021];383(19):1813-26. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7262788/pdf/NEJMoa2007764.pdf>
31. Musa A, Pendi K, Hashemi A, Warbasse E, Kouyoumjian S, Yousif J, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19: A Systematic Review of the Literature. *West J Emerg Med* [Internet]. 2020 [citado 13 Abr 2021];21(4):737-41. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7390571/pdf/wjem-21-737.pdf>
32. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, Arribas LJR, Cattelan AM, Viladomiu SA, et al. Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderates Covid-19: a Randomized Clinical Trial. *JAMA* [Internet]. 2020 [citado 13 Abr 2021];324(11):1048-57. Disponible en: https://jamanetwork.com/journals/jama/articlepdf/2769871/jama_spinner_2020_oi_200097_160007002.2.50408.pdf
33. Hu WJ, Chang L, Yang Y, Wang X, Xie YC, Shen JS, et al. Pharmacokinetics and tissues Distribution of remdesivir and its metabolites nucleotide monophosphate, nucleotide triphosphate, and nucleoside in mice. *Acta Pharmacol. Sin* [Internet]. 2020 [citado 13 Abr 2021];42(7):[aprox. 6 p.]. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Bo-Tan-14/publication/345365827_Pharmacokinetics_and_tissue_distribution_of_remdesivir_and_its_metabolites_nucleotide_monophosphate_nucleotide_triphosphate_and_nucleoside_in_mice/links/5fd897ca299bf140880f8ea9/Pharmacokinetics-and-tissue-distribution-of-remdesivir-and-its-metabolites-nucleotide-monophosphate-nucleotide-triphosphate-and-nucleoside-in-mice.pdf?origin=publication_detail
34. Patrick-Lê M, Hingrat-Le Q, Jaquet P, Wicky PH, Bunel V, Massias L, et al. Removal of Remdesivir's Metabolite GS-441524 by Hemodialysis in Double Lung Transplant Recipient with Covid-19. *ASM J* [Internet]. 2020 [citado 13 Abr 2021];64(11):e1521-20. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7577145/pdf/AAC.01521-20.pdf>





35. Sahakijpijarn S, Moon C, Warnken ZN, Maier EY, DeVore JE, Christensen DJ, et al. In vivo pharmacokinetic study of remdesivir dry powder for inhalation in hamsters. *Int. J. Pharm* [Internet]. 2021 [citado 13 Abr 2021];3[aprox. 7 p.]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2590156721000025>
36. Goldman JD, Lye DC, Hui DS, Marks KS, Bruno R, Montejano R, et al. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 [citado 13 Abr 2021];383(19):1827-37. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7377062/pdf/NEJMoa2015301.pdf>
37. Nies AT, König J, Hofmann U, Kölz C, Fromm MF, Schwab M. Interaction of Remdesivir with Clinically Relevant Hepatic Drugs Uptake Transporter. *Pharmaceutics* [Internet]. 2021 [citado 13 Abr 2021];13(3):[aprox 8 p.]. Disponible en: https://mdpi-res.com/d_attachment/pharmaceutics/pharmaceutics-13-00369/article_deploy/pharmaceutics-13-00369-v2.pdf?version=1615451326
38. Peyko V, Ledd H, Cutrona A. The Safety Administration of Remdesivir in a Patient with Acute Kidney Injury Requiring Hemodialysis. *Case Rep Infect Dis* [Internet]. 2020 [citado 13 Abr 2021]:[aprox. 5 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7771254/pdf/CRID2020-8811798.pdf>
39. Thakare S, Gandhi C, Modi T, Bose S, Deb S, Saxena N, et al. Safety of Remdesivir in Patients With Acute Kidney Injury or CKD. *Kidney Int Rep* [Internet]. 2020 [citado 13 Abr 2021];6(1):206-10. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7547837/pdf/main.pdf>
40. Sörgel F, Malin JJ, Haggmann H, Kinzing M, Bilal M, Eichenauer DA, et al. Pharmacokinetics of remdesivir in a Covid-19 patient with end-stage renal disease on intermittent haemodialysis. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2020 [citado 13 Abr 2021];76(3):825-27. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7799013/pdf/dkaa500.pdf>
41. Ackley TW, McManus D, Topal JE, Cicali B, Shah S. A Valid Warning or Clinical Lore: an Evaluation of Safety Outcomes of Remdesivir in Patients with Impaired Renal Function from a Multicenter Matched Cohort. *Antimicrob. Agents Chemother* [Internet]. 2021 [citado 1 May 2021];65(2):[aprox. 9 p.]. Disponible : <https://journals.asm.org/doi/epub/10.1128/AAC.02290-20>
42. Adapa S, Chenna A, Balla M, Prasad GM, Koduri NM, Doggubati SR, et al. Covid-19 Pandemia Causing Acute Kidney Injury and Impacto in Patients With Chronic Kidney Diseases and Renal





Transplantation. J Clin Med Res [Internet]. 2020 [citado 1 May 2021];12(6):352-61.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7295554/pdf/jocmr-12-352.pdf>

43. Xu Z, Tang Y, Huang Q, Fu Sha, Li X, Lin B, et al. Systematic review and subgroup analysis of the incidence of acute kidney injury (AKI) in patients with Covid-19. BMC Nephrol [Internet]. 2021 [citado 1 May 2021];22(1):[aprox. 10 p.]. Disponible en:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7863041/pdf/12882_2021_Article_2244.pdf

44. Kalil AC, Patterson ACK, Mehta AK, Tomashek KM, Ghazaryan WV, Marconi VC, et al. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. N Engl J Med [Internet]. 2021 [citado 1 May 2021];384(9):795-807. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7745180/pdf/NEJMoa2031994.pdf>

45. Ghosh CK, Hasan SMA, Dey S. Remdesivir Induced Liver Injury and Severe Covid-19 Infection. Am. J. Med [Internet]. 2020 [citado 1 May 2021];8(6):285-88. Disponible en:

<https://article.sciencepublishinggroup.com/pdf/10.11648.j.ajim.20200806.18.pdf>

46. Téllez L, Martín-Mateos RM. Actualización en Covid-19 y enfermedades hepáticas. Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2020 [citado 1 May 2021];43(8):472-80. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-gastroenterologia-hepatologia-14-pdf-S0210570520302417>

47. Nardo AD, Gleixner MS, Bakail M, Dixon ED, Lax SF, Trauner M. Pathophysiological Mechanisms of Liver Injury in Covid-19. Liver Int [Internet]. 2020 [citado 1 May 2021];41(1):[aprox 13 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7753756/pdf/LIV-9999-na.pdf>

48. Vitiello A, Porta RL, D'Aiuto V, Ferrara F. The risks of liver injury in Covid-19 patients and pharmacological management to reduce or prevent the damage induced. Egypt Liver J [Internet]. 2021 [citado 1 May 2021];11(1):[aprox. 11 p.]. Disponible en:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7838235/pdf/43066_2021_Article_82.pdf

49. Jorgensen SCJ, Kebriaei R, Dresser LD. Remdesivir: Review of Pharmacology, Pre-Clinical Data and Emerging Clinical Experience for Covid-19. Pharmacotherapy [Internet]. 2020 [citado 1 May 2021];40(7):659-71. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7283864/pdf/PHAR-9999-na.pdf>

50. MohammadReza-Hashemian S, Farhadi T, Akbar AV. A Review on Remdesivir: A Possible Promising Agent for the Treatment of Covid-19. Drug Des Devel Ther [Internet]. 2020 [citado 1 May





2021];2020(14):3215-22.

Disponible

en:

<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.2147/DDDT.S261154>

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

Contribuciones de los autores

Raymel Arceo-Naranjo: conceptualización, análisis formal, investigación, metodología, administración de proyecto, supervisión, redacción - borrador original, redacción, revisión y edición.

Ivón González-Blanco: investigación, metodología, redacción, revisión y edición.

Milena Díaz-Molina: investigación, metodología, redacción, revisión y edición.

Financiación

Hospital Cubano de Qatar, Qatar.

