



## ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

# Remdesivir y reducción de mortalidad en pacientes con COVID-19: análisis sistematizado de subgrupos de los ensayos clínicos

## Remdesivir and mortality reduction in COVID-19 patients: a systematized subgroup analysis of clinical trials

Emilio Jesús Alegre-del Rey<sup>1</sup>, Manuel David Gil-Sierra<sup>2,3</sup>,  
Catalina Alarcón de la Lastra-Romero<sup>3</sup>, Marina Sánchez-Hidalgo<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Farmacia, Hospital Universitario de Puerto Real, Puerto Real. España. <sup>2</sup>Servicio de Farmacia, Hospital Doctor José Molina Orosa, Lanzarote. España. <sup>3</sup>Departamento de Farmacología, Facultad de Farmacia, Universidad de Sevilla, Sevilla. España.

### Autor para correspondencia

Manuel David Gil-Sierra  
Carretera Nacional IV, Km 665  
11406 Puerto Real (Cádiz), España.

Correo electrónico:  
mangilsie@yahoo.com

Recibido el 9 de noviembre de 2020;  
aceptado el 18 de noviembre de 2020.  
DOI: 10.7399/fh.11591

### Cómo citar este trabajo

Alegre-del Rey EJ, Gil-Sierra MD, Alarcón de la Lastra-Romero C, Sánchez-Hidalgo M. Remdesivir y reducción de mortalidad en pacientes con COVID-19: análisis sistematizado de subgrupos de los ensayos clínicos. *Farm Hosp.* 2021;45(1):28-31.

## Resumen

**Objetivo:** Remdesivir no ha mostrado beneficio en supervivencia para pacientes con COVID-19 grave. Sin embargo, el análisis por subgrupos del estudio ACTT-1 mostró aparente reducción de mortalidad en pacientes que requerían oxígeno –no de alto flujo–. La difusión de resultados del estudio SOLIDARITY se acompañó de un metaanálisis que combinó resultados de mortalidad por subgrupos de los ensayos clínicos aleatorizados. El objetivo del presente estudio es analizar metodológicamente la fiabilidad y aplicabilidad clínica de los hallazgos por subgrupos sobre el efecto de remdesivir en mortalidad en pacientes con COVID-19.

**Método:** Se usó una herramienta validada para valorar los hallazgos de los análisis por subgrupos en ensayos clínicos aleatorizados, incluido el metaanálisis anexo al estudio SOLIDARITY. La herramienta utilizada está estructurada en cuestiones preliminares para descartar análisis por subgrupos sin condiciones mínimas relevantes, y un cuestionario específico. Este último considera determinados criterios: asociación estadística, incluyendo *p* de interacción, preespecificación de subgrupos, tamaño muestral, número de factores valorados y resultado global del estudio; plausibilidad biológica de las diferencias observadas; y consistencia entre resultados de estudios similares. Se asignó una puntuación a cada criterio y la herramienta

## Abstract

**Objective:** Remdesivir has not shown survival benefit for patients with severe COVID-19. However, subgroup analysis of ACTT-1 Study Group showed an apparent reduction in mortality for patients who required non-high-flow oxygen. Presentation of SOLIDARITY study results were associated by a meta-analysis combining mortality results by subsets from randomized clinical trials. The aim is a methodological assessment of reliability and clinical applicability about findings by subgroups on the effect of remdesivir on mortality in patients with COVID-19.

**Method:** A validated tool was used to evaluate the findings of subgroup analyses in randomized clinical trials, including meta-analysis attached to SOLIDARITY study. It is structured in preliminary questions to reject subset analyses without relevant minimum conditions, and a specific checklist. The latter considers certain criteria: statistical association, which encompassed *p* of interaction, prespecification of subgroups, sample size, number of factors analyzed, and overall study result; biological plausibility of observed differences; and consistency between results of similar studies. A score was assigned to each criterion and the tool related global summation to a recommendation on the applicability of subset results in clinical decision making.

## PALABRAS CLAVE

Remdesivir; Tratamiento de COVID-19; Interpretación estadística de datos; Resultado de tratamiento; Evaluación de fármacos; Mortalidad; Evaluación de resultados.

## KEYWORDS

Remdesivir; COVID-19 drug treatment; Data interpretation, statistical; Treatment outcome; Drug evaluation; Mortality; Assessment, outcomes.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia  
Articles published in this journal are licensed with a  
Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.  
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>  
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,  
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

relacionó el sumatorio global con una recomendación sobre la aplicabilidad de los resultados de los subgrupos en la toma de decisiones clínicas.

**Resultados:** Las cuestiones preliminares tuvieron respuestas positivas, aplicándose el cuestionario. La asociación estadística obtuvo valoración “nula” (−3 puntos), con  $p$  de interacción dudosa ( $p = 0,0650$ ) y resultado de mortalidad no significativo en población global, restando fiabilidad al análisis de subgrupos. La plausibilidad biológica fue considerada “probable” (+3 puntos), ya que el antiviral pudiera tener mayor efecto antes del proceso inflamatorio y empeoramiento clínico. La consistencia se valoró “posible” (+2 puntos) por compatibilidad de resultados del estudio ACTT-1 y SOLIDARITY. La recomendación de aplicación del análisis por subgrupos según el riesgo de los pacientes fue “nula”.

**Conclusiones:** Esta interpretación estructurada de análisis por subgrupos sugiere que la hipótesis de que remdesivir podría reducir la mortalidad en pacientes con COVID-19 grave que precisan oxígeno –no de alto flujo– presenta demasiada incertidumbre, y es probable que sea un hallazgo casual. Por tanto, es imprescindible la realización de un ensayo clínico aleatorizado sobre mortalidad en pacientes con oxígeno –no de alto flujo–.

## Introducción

Recientemente se han prepublicado los resultados del ensayo clínico aleatorizado (ECA) SOLIDARITY de la Organización Mundial de la Salud<sup>1</sup>. En este estudio, remdesivir vuelve a fallar en el objetivo de mostrar beneficio en la supervivencia a 28 días de pacientes diagnosticados de COVID-19 grave, aun cuando esta vez se valoró como variable principal y con mayor número de pacientes. Esta falta de efecto en mortalidad había sido considerada en estudios previos con menor potencia estadística, como el ensayo ACTT-1<sup>2</sup>, ensayo SIMPLE<sup>3</sup> y Wang *et al.*<sup>4</sup>.

No obstante, mediante el análisis por subgrupos del estudio ACTT-1 se ha sugerido la hipótesis de una posible reducción de mortalidad en pacientes con COVID-19 grave que requieren oxígeno –no de alto flujo (NAF)– y que fueron tratados con remdesivir<sup>2</sup>. Parece razonable que, en una fase temprana, un antiviral podría tener más efecto para el control de la enfermedad, antes de que las consecuencias de una respuesta inmune descontrolada hagan ya casi inútil una cierta supresión viral. La posibilidad de que remdesivir tenga algún efecto beneficioso en el desarrollo de la enfermedad parece clara, sobre todo en pacientes que aún no han desarrollado un requerimiento absoluto de un soporte ventilatorio. Sin embargo, no se ha demostrado que ese efecto se traduzca en salvar la vida de algunos pacientes, a pesar de que ya disponemos de datos de 7.600 sujetos aleatorizados en cuatro ensayos clínicos<sup>1,4</sup>. No hay que olvidar que, en definitiva, reducir la mortalidad es el objetivo principal de un tratamiento contra la COVID-19, y que sólo dexametasona lo ha conseguido<sup>5</sup>.

Por tanto, se han desarrollado ECA sobre el uso de remdesivir en COVID-19 grave sin demostrar beneficio en el resultado global de mortalidad, y arrojando muchas dudas sobre el beneficio del antiviral en el subgrupo de pacientes hospitalizados que requieren oxígeno sin alto flujo<sup>1,4</sup>. Por consiguiente, es muy interesante escudriñar los subgrupos del estudio SOLIDARITY en busca de respuestas, y realizar un metaanálisis de subgrupos de todos los ECA publicados<sup>1</sup>. La versión prepublicada del estudio SOLIDARITY muestra un metaanálisis en el que se combinan los resultados de los subgrupos de los cuatro ECA sobre la COVID-19 grave. De esta manera, se subdivide a la población global de estos estudios en grupos de alto y bajo riesgo (que no reciben ventilación), incluyéndose a los pacientes con oxígeno de alto flujo/NAF del estudio SOLIDARITY en este último. La valoración de los resultados de este metaanálisis podría arrojar cierta información sobre el beneficio de mortalidad según el riesgo de los pacientes, pudiendo mejorar el conocimiento sobre el efecto de remdesivir en la mortalidad de pacientes que requieren oxígeno NAF según toda la evidencia científica publicada.

No hay que olvidar que la aplicación del análisis de subgrupos conlleva asumir un aumento importante de incertidumbre<sup>6</sup>, debido a la realización de determinaciones adicionales y nuevas distribuciones de pacientes en las ramas. De esta manera, una distribución desbalanceada de factores relacionados con el beneficio incrementa la posibilidad de detectar diferencias aparentes que realmente no existen (aumento del error  $\alpha$ ). Por otra parte, la división en subgrupos de la población a estudio puede favorecer

**Results:** Preliminary questions had positive answers, so checklist was applied. Statistical association obtained “null” assessment (−3 points), including a “doubtful”  $p$  of interaction ( $p = 0,0650$ ) among subgroups and mortality reached no statistical significance for global population. These findings reduced the reliability of subset analysis. Biological plausibility was considered “probable” (+3 points) because antiviral could have a greater effect before the inflammatory process and clinical worsening. Consistency between results of similar studies was evaluated as “possible” (+2 points) analysis for compatibility of ACTT-1 and SOLIDARITY study results. The recommendation about application of subset analysis results according to the risk of patients was “null”.

**Conclusions:** This structured interpretation of subgroup analysis suggested too much uncertainty in hypothesis about remdesivir could reduce mortality in patients with severe COVID-19 who required non-high-flow oxygen. It was probably a random finding. Therefore, a randomized clinical trial about effect of remdesivir in mortality in patients with COVID-19 and non-high-flow oxygen is essential.

la incapacidad de detectar diferencias existentes entre subgrupos (incremento del error  $\beta$ ). El abordaje del análisis por subgrupos es un asunto controvertido<sup>7</sup>, que requiere de una evaluación sistemática y metodológica antes de la toma de decisiones clínicas. Teniendo en cuenta todo lo anterior, el objetivo de este estudio es la interpretación metodológica del efecto de remdesivir en mortalidad a los 28 días presentado en el metaanálisis por subgrupos de los ECA disponibles según el riesgo de los pacientes con COVID-19 grave.

## Métodos

La interpretación ordenada y sistemática del metaanálisis de subgrupos realizada en el estudio SOLIDARITY se llevó a cabo mediante una herramienta validada (*check-list*) que permite valorar la aplicabilidad del análisis por subgrupos<sup>8</sup>. La estructura del *check-list* utilizado consta de dos partes: cuestiones preliminares para descartar la valoración de los análisis por subgrupos que no reúnen condiciones mínimas relevantes, y un cuestionario. La respuesta negativa de alguna cuestión preliminar descarta la aplicabilidad del análisis por subgrupos, sin necesidad de valorarlo con el cuestionario. El cuestionario considera una serie de criterios para la interpretación del análisis por subgrupos: asociación estadística, que engloba la  $p$  de interacción [ $p(i)$ ], la cual valora la probabilidad de que las diferencias entre subgrupos se deban al azar, preespecificación de los subgrupos, tamaño muestral, número de factores estudiados y resultado global del estudio; plausibilidad biológica de las diferencias observadas entre subgrupos, y consistencia entre los resultados de estudios similares. Si el artículo a estudio no aportó el valor de  $p(i)$ , se estimó mediante una calculadora de subgrupos<sup>9</sup>. Se asignó la puntuación correspondiente a cada valoración de los criterios establecidos en las cuestiones de asociación estadística, plausibilidad biológica y consistencia, con los siguientes rangos: probable (+3 puntos), posible (+2), dudosa (0) y nula (−3). El sumatorio global se relacionó con una recomendación sobre la aplicabilidad o no del resultado de un subgrupo en la toma de decisiones clínicas, siempre que la asociación estadística o consistencia no fueran nulas, lo que conllevaría el descarte directo. Mayores puntuaciones se relacionaron con una mejor fiabilidad del análisis por subgrupos: probable (9-7 puntos) correspondía con la aplicabilidad del análisis por subgrupos hasta el desarrollo de otro ECA confirmatorio; posible (5-6 puntos) con aplicabilidad prudente ante casos de escasa tolerancia, dificultad de uso o coste de alternativas terapéuticas; dudosa (3-4 puntos) con rechazo de aplicabilidad salvo excepciones; y por último, nula (<3 puntos) aplicación del análisis por subgrupos.

Posteriormente, se estimó la magnitud del beneficio que podría obtenerse en el subgrupo de bajo riesgo del metaanálisis de subgrupos adjunto al estudio SOLIDARITY<sup>1</sup>, ya que éste incluye el subgrupo de pacientes del estudio ACTT-1 que requieren oxígeno NAF, en los cuales se ha sugerido posible reducción de mortalidad<sup>2</sup>. La magnitud de dicho beneficio fue estimada mediante el número necesario de pacientes a tratar para reducir un evento adicional (NNT) y la reducción relativa del riesgo (RRR).

## Resultados

Las cuestiones preliminares de la herramienta empleada tuvieron respuestas positivas, por lo que se aplicó el cuestionario. El subgrupo de pacientes sin ventilación anexo al estudio SOLIDARITY presentó unos valores de razón de tasas de mortalidad (RR) = 0,8 [IC95 0,63-1,01], mientras que el subgrupo de pacientes de alto riesgo obtuvo RR = 1,16. En cuanto a la asociación estadística, aplicada al resultado del metaanálisis en pacientes sin ventilación o sin oxígeno de alto flujo frente al resto, se estimó una  $p(i)$  = 0,0650 entre los subgrupos, usando los valores de RR e intervalos de confianza al 95%. En los subgrupos puede aceptarse  $p(i)$  entre 0,05 y 0,1, debido a que, al dividir las muestras por subgrupos, la potencia estadística disminuye<sup>8,10</sup>. Por ello, se asigna una valoración "dudosa" a esta  $p(i)$ . El metaanálisis recrea el grupo de pacientes que requieren oxígeno NAF y aunque en su análisis no hubiera preespecificación de este subgrupo en el estudio SOLIDARITY, se realizó el análisis por subgrupos según el riesgo de los pacientes por el hallazgo de la aparente diferencia de mortalidad del ensayo ACTT-1<sup>2</sup>. Por ello, se asignó la valoración de fiabilidad "probable" según la preespecificación. El tamaño muestral es muy superior a 100 pacientes en ambos subgrupos, por lo que se asoció una valoración "probable" en este aspecto. En el número de factores analizados se consideraron los factores del estudio ACTT-1<sup>2</sup>, que es el que genera el análisis de subgrupos posterior del metaanálisis, y en este último no se pueden valorar los factores preespecificados porque valora los establecidos en los ECA de los que se compone. El ensayo ACTT-1 realizó un análisis de siete factores (< 10), con una valoración de "probable"<sup>2</sup>. La mortalidad no alcanzó significación estadística para la población global en el metaanálisis de los cuatro ensayos (RR 0,91; IC95 0,79-1,05), por lo que estaríamos en la posible situación de un resultado global negativo que podría alcanzar resultado positivo en un subgrupo diferenciado. Sin embargo, esto último tampoco llegó a verificarse, ya que ni siquiera en el subgrupo de pacientes sin ventilación/oxígeno de alto flujo del metaanálisis llega a alcanzarse una significación estadística (RR 0,80; IC95 0,63-1,01). Esto último lleva a considerar que la asociación estadística reciba una valoración "nula", pues ni siquiera se cumple el presupuesto de este apartado (estudio negativo en población global, pero con diferencia estadísticamente significativa en uno de los subgrupos).

La plausibilidad biológica del análisis por subgrupos puede recibir una consideración de "probable", ya que es posible que el antiviral tenga mayor efecto cuando aún no se ha desencadenado todo el proceso inflamatorio que produce el empeoramiento clínico, es decir, en pacientes en estadios iniciales de la enfermedad como los del subgrupo de bajo riesgo del metaanálisis, que incluyen a los pacientes que requieren oxígeno NAF. La consistencia se valoró como "posible", ya que el análisis con interacción del ensayo ACTT-1<sup>2</sup> no fue incompatible con los resultados del estudio SOLIDARITY, que, aunque no presentó interacción, apuntaron en la misma dirección. Los otros dos estudios, Wang et al. y SIMPLE<sup>3,4</sup> no mostraron con-

sistencia; sin embargo, su escasa potencia estadística hace que no puedan considerarse tampoco para descartar el posible hallazgo.

Analizando todo lo anterior según el criterio aportado por la herramienta<sup>8</sup>, la recomendación de aplicación del análisis por subgrupos según el riesgo de los pacientes fue "nula", por el descarte directo causado por una asociación estadística de nula fiabilidad. La tabla 1 resume la interpretación del análisis por subgrupos según el estado del paciente aportado por el metaanálisis que incorpora los resultados del estudio SOLIDARITY.

Si llegase a confirmarse un beneficio significativo, lo cual no se ha establecido en el metaanálisis, la mortalidad en el subgrupo de pacientes no intubados/con oxígeno NAF podría descender del 8,6% al 7,0%. Esto supondría una reducción absoluta del riesgo del 1,6% y se evitaría hipotéticamente una muerte adicional para cada 62 pacientes tratados con remdesivir (NNT). Globalmente, y en términos relativos, evitaríamos una de cada cinco muertes aparecidas en estos pacientes (1,6% sobre 8,6%, es decir, una RRR del 18,6%).

## Discusión

Considerando que el resultado final de la herramienta validada sobre aplicación de resultados de subgrupos fue "nulo" para la reducción de mortalidad con remdesivir en pacientes con COVID-19 hospitalizados que reciben oxígeno NAF, podría afirmarse que la aparente diferencia en mortalidad entre subgrupos podría ser compatible con el azar. Por tanto, no cabría aplicar –por el momento– otro valor a la mortalidad que el encontrado en el global del metaanálisis asociado al estudio SOLIDARITY, es decir, RR = 0,91 (IC95 0,79-1,05). No obstante, la nula fiabilidad de este análisis de subgrupos con información precaria no descarta la hipótesis de un mayor beneficio en el subgrupo de pacientes que requieren oxígeno NAF.

Se encontró una limitación importante en la realización del metaanálisis del estudio SOLIDARITY<sup>1</sup>: la diferente definición de los subgrupos en los cuatro ECA incluidos<sup>1,4</sup>. No se pudo examinar el subgrupo de oxígeno NAF de forma aislada, que es el que ofrece un aparente beneficio relevante en el estudio ACTT-1<sup>2</sup>, y se tuvieron que limitar a agrupar pacientes sin ventilación y pacientes con ella. Los pacientes con oxígeno de alto flujo o ventilación no invasiva del ACTT-1 que no se beneficiaban se incorporaron al grupo de pacientes con ventilación, y esto favoreció la aparición de diferencias en el metaanálisis del ensayo SOLIDARITY<sup>1</sup> entre los subgrupos de alto y bajo riesgo. Por otra parte, el subgrupo que mezcla pacientes con oxígeno de alto flujo/NAF del estudio SOLIDARITY [RR 0,85 (0,66-1,09)] fue incluido en el grupo de los no ventilados. Asimismo, la magnitud del beneficio obtenido en el subgrupo de bajo riesgo del estudio SOLIDARITY<sup>1</sup> apunta a un dudoso beneficio en mortalidad en pacientes no intubados que, de existir, podría ser muy inferior al hallado aparentemente en el subgrupo de pacientes que requieren oxígeno NAF del estudio ACTT-1<sup>2</sup>.

**Tabla 1.** Resumen de la interpretación del análisis por subgrupos según riesgo descrito en el estudio SOLIDARITY

Metodología	Criterios	Variable
		Mortalidad a los 28 días
Herramienta validada (Gil-Sierra et al.)	Nivel de evidencia más alto del estudio con análisis por subgrupos	Sí
	Relevancia clínica clara de variable analizada o de variable primaria subrogada	Sí
	Diferencia de efecto entre los subgrupos para el factor analizado ( $p < 0,1$ )	Sí
	Factor determinante del análisis por subgrupos previo a la intervención sanitaria	Sí
	Check-list Asociación estadística (puntuación) Plausibilidad biológica (puntuación) Consistencia (puntuación) Recomendación de aplicación (sumatorio global)	Aplicado Nula (-3 puntos) Probable (+3 puntos) Posible (+2 puntos) Nula por asociación estadística nula (descarte directo): "No considerar subgrupos"

El presente trabajo ayuda a contextualizar los resultados observados en el ensayo ACTT-1<sup>2</sup>, en el que el subgrupo de pacientes con oxígeno NAF presentó  $p(i) < 0,05$ . Esto es un hallazgo biológicamente plausible, aunque el análisis no pareciera consistente con otros ECA previos<sup>3,4</sup>. Lejos de caer en el típico error en la evaluación de análisis por subgrupos de sacar conclusiones atendiendo a si los IC95 cruzan el valor neutro o no<sup>9,11,12</sup>, se ha realizado una interpretación sistemática de los resultados más relevantes (metaanálisis de subgrupos de ECA) sobre el efecto de remdesivir en pacientes con COVID-19 hospitalizados según el riesgo y estado clínico.

La situación actual de emergencia por la pandemia supone un desafío sin precedentes para los profesionales sanitarios, entre ellos el farmacéutico hospitalario<sup>3</sup>. La carencia de alternativas terapéuticas eficaces provoca que pueda ser aceptable el uso de remdesivir en pacientes con oxígeno NAF, aun sin la certeza de estar salvando vidas, y con el riesgo de no estar haciendo más que adelantar la recuperación de pacientes que se recuperarían de todas formas. La evidencia no nos permite sugerir que remdesivir esté contribuyendo a reducir la mortalidad de la COVID-19, siendo éste nuestro principal objetivo en el tratamiento a corto plazo. Esto nos urge a investigar nuevos tratamientos, pautas o formas de uso que realmente se dirijan a salvar la vida de los pacientes mediante un adecuado diseño de ECA. Por ello, es esencial seleccionar la mortalidad a 28 días como variable principal y no otras variables como una relativa recuperación, ya que no contribuye a acelerar el conocimiento ni la disponibilidad de verdaderas soluciones.

## Bibliografía

1. MedRxiv. Repurposed antiviral drugs for COVID-19 – interim WHO SOLIDARITY trial results. 2020 [consultado 18/10/2020]. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.10.15.20209817v1>
2. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, *et al.* Remdesivir for the treatment of COVID-19 – final report. *N Engl J Med.* 2020;383(19):1813-26. DOI: 10.1056/NEJMoa2007764
3. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, *et al.* Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet.* 2020;395(10236):1569-78. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31022-9
4. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, Marks KM, Bruno R, Montejano R, *et al.* Remdesivir for 5 or 10 days in patients with severe COVID-19. *N Engl J Med.* 2020;383(19):1827-37. DOI: 10.1056/NEJMoa2015301
5. Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, Staplin N, *et al.* Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19 – preliminary report. *N Engl J Med.* 2020; NEJMoa2021436. DOI: 10.1056/NEJMoa2021436
6. Brookes ST, Whitley E, Peters TJ, Mulheran PA, Egger M, Davey Smith G. Subgroup analyses in randomised controlled trials: quantifying the risks of false-positives and false-negatives. *Health Technol Assess.* 2001;5(33):1-56. DOI: 10.3310/hta5330
7. Petticrew M, Tugwell P, Kristjansson E, Oliver S, Ueffing E, Welch V. Damned if you do, damned if you don't: subgroup analysis and equity. *J Epidemiol Community Health.* 2012;66(1):95-8. DOI: 10.1136/jech.2010.121095
8. Gil-Sierra MD, Fénix-Caballero S, Abdel Kader-Martin L, Fraga-Fuentes MD, Sánchez-Hidalgo M, Alarcón de la Lastra-Romero C, *et al.* Checklist for clinical applicability of subgroup analysis. *J Clin Pharm Ther.* 2020;45(3):530-8. DOI: 10.1111/jcpt.13102
9. Matthews JN, Altman DG. Interaction 3: How to examine heterogeneity. *BMJ.* 1996;313(7061):862. DOI: 10.1136/bmj.313.7061.862
10. Sun X, Ioannidis JPA, Agoritsas T, Alba AC, Guyatt G. How to use a subgroup analysis: users' guide to the medical literature. *JAMA.* 2014;311(4):405-11. DOI: 10.1136/bmj.c117
11. Altman DG, Matthews JN. Statistics notes. Interaction 1: Heterogeneity of effects. *BMJ.* 1996;313(7055):486. DOI: 10.1136/bmj.313.7055.486
12. Gabler NB, Duan N, Ranases E, Suttner L, Ciarometaro M, Cooney E, *et al.* No improvement in the reporting of clinical trial subgroup effects in high-impact general medical journals. *Trials.* 2016;17(1):320. DOI: 10.1186/s13063-016-1447-5
13. Fernández-Llamazares CM, López-Briz E. Hospital pharmacist challenges in evaluation of scientific evidence and its incorporation to pharmacotherapeutic protocols through therapeutic committees in COVID-19 times. *Farm Hosp.* 2020;44(7):24-7. DOI: 10.7399/fh.11487

Como conclusión, es probable que la reducción de mortalidad en pacientes con oxígeno NAF no pase de ser un hallazgo casual. Aunque el beneficio fuera real, los resultados del metaanálisis estudiado señalan que sería más modesto que lo que aparenta el hallazgo aislado del estudio ACTT-1. El análisis sistematizado con la variable de mortalidad descarta la aplicabilidad del uso de remdesivir en cualquiera de los subgrupos estudiados. Al abrirse prematuramente la puerta al uso de remdesivir en pacientes con oxígeno NAF por la excepcionalidad de la situación, sería exigible al menos la realización de un ECA sobre mortalidad en estos pacientes, para sustentar las decisiones sobre su uso con la evidencia clínica imprescindible.

## Financiación

Sin financiación.

## Conflicto de intereses

Gil-Sierra MD participó en un *advisory board* de Janssen Pharmaceutica y en un simposio sobre fármacos oncohematológicos. El resto de los autores no posee conflictos de interés.

## Aportación a la literatura científica

Primer abordaje metodológico de metaanálisis por subgrupos sobre el efecto de remdesivir en la mortalidad.