

FECHA DE RECEPCIÓN: 24 de noviembre
de 2020FECHA DE ACEPTACIÓN: 28 de diciembre
de 2020FECHA DE PUBLICACIÓN: 31 de diciembre
de 2020***AUTOR DE CORRESPONDENCIA:**glopardo@intramed.net

REMDESIVIR: SU PAPEL EN EL TRATAMIENTO DE LA COVID-19

Remdesivir in the treatment of COVID-19

* Gustavo Daniel Lopardo¹. Médico.¹ Fundación del Centro de Estudios Infectológicos, Hospital Prof. Dr. Bernardo A. Houssay, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

RESUMEN. En su artículo publicado en la Revista Argentina de Salud Pública (RASP), Cristian Dorati y col. concluyen que no existe evidencia de alta calidad que permita recomendar el uso de remdesivir (RDV) para el tratamiento de pacientes con enfermedad por el nuevo coronavirus (COVID-19). En la misma revista, Manuel Lago concluye que el metaanálisis y el reanálisis bayesiano apoyan la existencia de un efecto favorable del tratamiento con RDV sobre la mortalidad de pacientes con neumonía por COVID-19. Los resultados del estudio *Solidaridad*, conducido por la Organización Mundial de la Salud, no apoyan la sugerencia de que RDV pueda prevenir una fracción sustancial de todas las muertes. El intervalo de confianza es compatible con la prevención de una pequeña fracción de todas las muertes, pero también es compatible con la prevención de ninguna muerte.

La aprobación de RDV por parte de las agencias regulatorias no se basó en los datos de mortalidad, sino en la evidencia surgida del estudio ACTT-1, que demostró menor tiempo de recuperación en los pacientes hospitalizados por COVID-19. Los sujetos aleatorizados de la rama RDV se recuperaron en 10 días versus 15 días para quienes recibieron placebo.

En momentos en los cuales el sistema de salud muestra alta ocupación de camas de cuidados intensivos, acortar el tiempo de recuperación puede ser de gran importancia. A pesar de la ausencia de evidencia de la disminución de mortalidad asociada al uso de RDV, su uso en pacientes hospitalizados podría ofrecer beneficios en término de mayor disponibilidad de camas. El costo del fármaco es elevado, su disminución permitiría el tratamiento de una mayor cantidad de pacientes, con la consiguiente reducción del tiempo de hospitalización.

Es necesario generar mayor evidencia en relación con los beneficios que pueda ofrecer el tratamiento con RDV para los pacientes con COVID-19.

PALABRAS CLAVE: Infección por el Nuevo Coronavirus; Tratamiento Farmacológico de la COVID-19; Remdesivir; Argentina.

ABSTRACT. *Cristian Dorati et al., in their article published in the Revista Argentina de Salud Pública (RASP) conclude that there is no high-quality evidence to recommend remdesivir (RDV) for the treatment of patients with coronavirus disease (COVID-19). In the same journal, Manuel Lago, concludes that the meta-analysis and the Bayesian reanalysis support the existence of a favorable effect of RDV treatment on the mortality of patients with COVID-19 pneumonia. The results of the SOLIDARITY trial, conducted by the World Health Organization, do not support the suggestion that RDV can prevent a substantial fraction of all deaths. The confidence interval supports the prevention of a small fraction of all deaths, but it also supports the prevention of no deaths.*

The approval of RDV by the regulatory agencies was not based on mortality data but on the evidence from the ACTT-1 study that demonstrated shorter recovery times in patients hospitalized for COVID-19. Subjects randomized to the RDV arm recovered in 10 days versus 15 days for those who received placebo.

At times when the health system shows a high occupancy of intensive care beds, shortening the recovery time can be of great importance. Despite the absence of evidence of a decrease in mortality associated with the use of RDV, its use in hospitalized patients could offer benefits in terms of greater availability of beds. The costs of the drug are high, a reduction in them would allow a greater number of patients to be treated, thus shortening the length of hospitalization.

More evidence needs to be generated regarding the benefits that RDV treatment can offer.

KEY WORDS: *Coronavirus Disease; COVID-19 Drug Therapy; Remdesivir; Argentina.*

REMDESIVIR: SU PAPEL EN EL TRATAMIENTO DE LA COVID-19

El remdesivir (RDV) es una prodroga análoga de nucleótidos que inhibe las ARN polimerasas virales, desarrollada como tratamiento para infecciones virales, incluido el Ébola. Con la aparición del nuevo coronavirus (SARS-CoV-2) en 2020 y su propagación rápida, se evaluaron diferentes antivirales con el objetivo de encontrar opciones terapéuticas que mejoraran la evolución de los pacientes afectados¹. El RDV bloquea de forma potente la infección por SARS-CoV-2 en células humanas en concentraciones bajas con una concentración efectiva media (CE50) de 0,77 μM y una concentración eficaz del 90 % (CE90) de 1,76 μM ². Esta actividad frente al nuevo virus justificó su evaluación en ensayos clínicos en pacientes con la enfermedad por el nuevo coronavirus (COVID-19).

El 1 de mayo de 2020, la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) autorizó el uso de emergencia del RDV para el tratamiento de pacientes hospitalizados con COVID-19 grave. Casi seis meses después, la misma institución aprobó su uso en pacientes pediátricos y adultos de 12 o más años, que pesen al menos 40 kg y que estén hospitalizados por COVID-19³.

La evidencia más relevante del uso de RDV para el tratamiento de la COVID-19 proviene de cuatro estudios: el *Adaptive COVID-19 Treatment Trial* (ACTT-1)⁴, dos estudios con un tamaño de muestra pequeño^{5,6}, y *Solidaridad*⁷, el estudio diseñado y conducido por la Organización Mundial de la Salud (OMS).

*Cristian Dorati y col.*⁸, en su artículo publicado en la *Revista Argentina de Salud Pública (RASP)*, titulado "Remdesivir: cuál es la evidencia para su utilización en el tratamiento de la infección por COVID-19" analiza los resultados del estudio ACTT-1, y señala que hasta el momento no existe evidencia de alta calidad que permita recomendar el uso de RDV para el tratamiento específico de pacientes con COVID-19, fuera de un ensayo clínico. En la misma revista, Manuel Lago, en su revisión titulada "Supervivencia de adultos hospitalizados con COVID-19 y remdesivir: reanálisis bayesiano y metaanálisis de dos ensayos clínicos" concluye que el metaanálisis y el reanálisis bayesiano apoyan la existencia de un efecto favorable del tratamiento con RDV sobre la mortalidad de pacientes con neumonía por COVID-19⁹.

A los resultados del ACTT-1 se sumaron luego estudios que evaluaron tratamientos acortados con RDV. El tratamiento con RDV en pacientes hospitalizados con COVID-19 grave fue evaluado en un ensayo aleatorizado, controlado, de etiqueta abierta, fase 3 (SIMPLE Severe)⁵. Los pacientes recibieron 5 días versus 10 días de tratamiento. La proporción de pacientes que mostró mejoría clínica de al menos 2 puntos en la escala ordinal de la OMS no mostró diferencias significativas entre ambas ramas. El ensayo SIMPLE Moderate⁷ evaluó el

efecto de un curso de 5 días y de 10 días de RDV, frente a un estándar de cuidado en pacientes hospitalizados con COVID-19 moderado. Los pacientes que recibieron el curso de 5 días de RDV tuvieron una mejoría clínica en comparación con el estándar de cuidado, con mejoría de relevancia clínica incierta.

Por otra parte, a principios de enero de 2020, cuando se declaró por primera vez el brote de COVID-19, la OMS activó su Plan de Investigación y Desarrollo *Blueprint* y convocó a investigadores de todo el mundo para encontrar soluciones a la amenaza que la COVID-19 representaba para la humanidad. El Ministerio de Salud de Argentina aceptó ser parte del estudio *Solidaridad*, en el cual participaron 11 hospitales del país.

El primer análisis de los resultados del estudio *Solidaridad* incluyó 11 330 pacientes adultos aleatorizados en 405 hospitales de 30 países; se asignaron 2 750 al brazo de RDV, 954 al brazo de hidroxiquina, 1 411 al brazo de lopinavir (sin interferón), 2 063 al brazo de interferón (incluidos 651 pacientes asignados para interferón más lopinavir) y 4 088 al brazo de ningún fármaco de prueba. La adherencia fue del 94 al 96%.

Durante el estudio, se notificaron 1 253 muertes (mediana del día de la muerte: día 8; rango intercuartílico: 4-14). La mortalidad de Kaplan-Meier a los 28 días fue del 11,8% (39,0% si el paciente ya estaba recibiendo ventilación mecánica en el momento de la aleatorización y 9,5% en caso contrario). Se produjo la muerte en 301 de 2 743 pacientes que recibieron RDV y en 303 de 2 708 que recibieron su control (razón de tasas: 0,95; intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 0,81-1,11; $P = 0,50$), en 104 de 947 pacientes que recibieron hidroxiquina y en 84 de 906 que recibieron control (razón de tasas: 1,19; IC95%: 0,89-1,59; $P = 0,23$), en 148 de 1 399 pacientes que recibieron lopinavir y en 146 de 1 372 que recibieron control (razón de tasas; 1,00; IC95%: 0,79-1,25; $P = 0,97$), y en 243 de 2 050 pacientes que recibieron interferón y en 216 de 2 050 que recibieron control (razón de tasas: 1,16; IC95%: 0,96-1,39; $P = 0,11$).

Estos resultados permitieron concluir que los regímenes de RDV, hidroxiquina, lopinavir e interferón tuvieron poco o ningún efecto en los pacientes hospitalizados con COVID-19, como lo indica la mortalidad general, el inicio de la ventilación mecánica y la duración de la hospitalización. Ningún fármaco del ensayo tuvo un efecto definitivo sobre la mortalidad, ni general ni en ningún subgrupo definido según la edad, el estado de ventilación al ingreso, otras características de ingreso, la región geográfica o el uso de corticoesteroides.

La razón de tasas de incidencia estratificada de muerte en el ensayo *Solidaridad* y en el ensayo ACTT-1 son compatibles entre sí y, por separado o juntas, son compatibles con un efecto mínimo o nulo del RDV sobre la mortalidad. Los resultados no apoyan la sugerencia de que el RDV pueda prevenir una fracción sustancial de todas las muertes. El intervalo de confianza es compatible con la

prevención de una pequeña fracción de todas las muertes, pero también es compatible con la prevención de ninguna muerte.

Los logros del ensayo *Solidaridad* demuestran que los ensayos internacionales multicéntricos no solo son posibles, sino necesarios, incluso más durante una pandemia. Dichos ensayos ofrecen la promesa de responder de manera eficiente y confiable preguntas críticas de salud pública relacionadas con el potencial terapéutico.

En relación con la seguridad, RDV es un fármaco bien tolerado. La infusión puede generar náuseas, elevación transitoria de transaminasas y, en raras ocasiones reacciones de hipersensibilidad relacionadas con la infusión.

El RDV está indicado en pacientes adultos y pediátricos de 12 o más años o con un peso de 40 kg o más y hospitalizados por COVID-19.

El RDV se administra por vía intravenosa disponible en solución inyectable o polvo liofilizado. Debe infundirse en 30 a 120 minutos, de preferencia en 30 minutos, con el objetivo de alcanzar concentraciones intracelulares mayores del metabolito activo; la dosis en adultos y personas de 40 kg o más es 200 mg (2 ampollas) el primer día y, luego, una ampolla de 100 mg por día. La FDA ha autorizado el uso de emergencia en pacientes pediátricos que pesen al menos 3,5 kg. Para pacientes pediátricos con peso entre 3,5 y 40 kg, se prefiere el uso de la formulación liofilizada, con una dosis de inicio de 5 mg/kg el primer día seguida de 2,5 mg/kg los días siguientes. El RDV no es adecuado para administración oral debido al metabolismo completo de primer paso.

Actualmente, se estudian estrategias nuevas del uso de RDV en pacientes afectados por COVID-19, incluido el tratamiento ambulatorio en pacientes con fecha de inicio de síntomas menor a 7 días, formulaciones inhaladas y tratamientos combinados con otros fármacos.

Considerando que la actividad de RDV es antiviral, la administración más temprana en el curso de la enfermedad podría ofrecer mayores beneficios.

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) recomienda RDV en pacientes adultos y adolescentes (de 12 años o más) con COVID-19 que

requieren oxígeno suplementario. Si la autorización de comercialización europea limita su uso a estos pacientes, entonces RDV se administrará con corticosteroides, que es el estándar de atención en pacientes con COVID-19 que requieren oxígeno o ventilación mecánica. En Estados Unidos, la combinación de RDV más dexametasona también se recomienda en pacientes que requieren oxígeno mediante un dispositivo de alto flujo o ventilación no invasiva. Sin embargo, no hay ensayos clínicos aleatorizados que evalúen el beneficio clínico de agregar RDV a los corticosteroides en estos pacientes, y un ensayo con la potencia adecuada necesitaría miles de participantes.

Debe reconocerse que no está claro si la adición de RDV a los corticosteroides proporciona algún beneficio sobre la mortalidad en comparación con los corticosteroides solos.

La aprobación de RDV por parte de las agencias regulatorias no se basó en los datos de mortalidad sino en la evidencia surgida del estudio ACTT-1, que demostró un tiempo de recuperación en los pacientes hospitalizados por COVID-19 más corto. Los sujetos aleatorizados a la rama RDV se recuperaron en 10 días versus 15 días para quienes recibieron placebo⁵.

En el contexto de pandemia, en momentos en los cuales el sistema de salud muestra una alta ocupación de camas de cuidados intensivos, acortar el tiempo de recuperación puede ser de gran importancia, sobre todo porque el RDV ha demostrado ser una droga segura. Considerando su actividad antiviral, debería administrarse tan temprano como sea posible, con cursos de por lo menos 5 días que se pueden prolongar a 10. Los tratamientos de 5 días ofrecen los mismos beneficios que los de 10, lo que disminuye de manera considerable el costo del tratamiento.

A pesar de la ausencia de evidencia de la disminución de mortalidad asociada al uso del RDV, su uso en pacientes hospitalizados podría ofrecer beneficios en término de mayor disponibilidad de camas.

Es necesario generar mayor evidencia en relación con los beneficios que pueda ofrecer el tratamiento con el RDV. La reducción del elevado costo del fármaco permitiría tratar un mayor número de pacientes y acortaría la duración de la hospitalización.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES: El autor de este artículo ha participado en diciembre de 2020 en un comité asesor organizado por Gilead Sciences cuyo objetivo fue analizar el rol del remdesivir en el tratamiento de la COVID-19.

Nota del Editor: Los autores son los únicos responsables de las opiniones que se expresan en sus artículos, que no necesariamente reflejan la opinión de la institución editora de la *RASP*.

Cómo citar este artículo: Lopardo G. Remdesivir: su papel en el tratamiento de la COVID-19. *Rev Argent Salud Pública*. 2020;12 Supl COVID-19:e18. Publicación electrónica 31 de Dic de 2020.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ¹ Wilt TJ, Kaka AS, MacDonald R, Greer N, Obley A, Duan-Porter E. Remdesivir for adults with COVID-19. A living systematic review for an American College of Physicians practice points. *Ann Intern Med*. Doi: [10.7326/M20-5752](https://doi.org/10.7326/M20-5752)
- ² Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. 2020;30:269-271.
- ³ Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos. Fact sheet for health care providers: emergency use authorization (EUA) of Veklury (remdesivir). Silver Spring: FDA; 2020 [Internet]. Disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-treatment-covid-19>
- ⁴ Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the treatment of COVID-19 - Final Report. *NEJM*. 2020; 383:1813-1826. Doi: [10.1056/NEJMoa2007764](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007764)
- ⁵ 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. *NEJM*. 2020; 383:1827-1837. Doi: [10.1056/NEJMoa2015301](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2015301)
- ⁶ Cattelan AM, Soriano Viladomiu A, Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, Arribas López JR, et al. Effect of remdesivir vs standard care on clinical Status at 11 days in patients with moderate COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;324:1048-709 57.
- ⁷ Dorati C, Mordujovich-Buschiazio P, Buschiazio H, Marin GH. Remdesivir: cuál es la evidencia para su utilización en el tratamiento de la infección por COVID-19. *Rev Argent Salud Publica*. 2020;12 Supl COVID-19: e9. Publicación electrónica 21 Oct 2020.
- ⁸ Lago M. Supervivencia de adultos hospitalizados con COVID-19 y remdesivir: realísis bayesiano y metaanálisis de dos ensayos clínicos. *Rev Argent Salud Publica*. 2020;12 Supl COVID-19: e10. Publicación electrónica 21 Oct 2020.
- ⁹ Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM, Preziosi MP, Sathiyamoorthy V, Abdoool Karim Q, et al. Repurposed antiviral drugs for COVID-19- Interim WHO Solidarity Trial Results. *NEJM*. 2020. [Pendiente de publicación]. Doi: [10.1056/NEJMoa2023184](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2023184)



Esta obra está bajo una licencia de *Creative Commons* Atribución-No Comercial-Compartir Igual 4.0 Internacional. Reconocimiento – Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No comercial – esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso.