

## Remdesivir en enfermedad grave por COVID19. Resultados discordantes

María Agud Fernández. Hospital Universitario HM Sanchinarro. Madrid.

PALABRAS CLAVE: coronavirus COVID-19, remdesivir

KEYWORDS: coronavirus COVID-19, remdesivir

Especialidades: Infecciosas, Medicina General, Farmacología

Enlace revistas originales:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32423584/>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32275812/>

### ABSTRACT

Ningún tratamiento antiviral específico ha probado ser efectivo para el tratamiento de los pacientes con enfermedad grave por coronavirus COVID-19. Remdesivir, un pro-fármaco de un análogo de nucleótido que inhibe la RNA polimerasa viral, tiene actividad de amplio espectro frente a filovirus como Ebola y otros coronavirus. Se presentan aquí los resultados de 2 estudios con resultados contradictorios con el uso de este antiviral.

*No specific antiviral drug has been proven effective for treatment of patients with severe coronavirus COVID-19. Remdesivir, a prodrug of a nucleotide analogue that inhibits viral RNA polymerases, has broadspectrum activity against filoviruses like Ebola and other coronaviruses. We present here the results of 2 trials with conflicting results with the use of this antiviral.*

### ARTÍCULO

Ningún tratamiento antiviral ha probado ser efectivo contra la enfermedad grave por coronavirus COVID19. Remdesivir es un pro-fármaco de un análogo de nucleótidos que intracelularmente se activa e inhibe la RNA polimerasa viral. Este fármaco tiene actividad de amplio espectro frente a varias familias de virus como filovirus (Ébola) y otros coronavirus (SARS-CoV y MERSCoV) en modelos no clínicos y actividad in vitro<sup>1-4</sup>.

Además tiene un perfil de seguridad favorable en estudios realizados en voluntarios sanos y pacientes con infección por Ébola.

El 16 de mayo, la revista *Lancet*, publicó el ensayo de Wang et al, un estudio multicéntrico, randomizado, doble ciego, controlado por placebo realizado en China. Se incluyeron pacientes

ingresados con infección confirmada por SARS-CoV-2 con una duración de síntomas  $\leq 12$  días, saturación de oxígeno  $\leq 94\%$  con aire ambiente o presión parcial arterial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno  $\leq 300$  mmHg y neumonía confirmada radiológicamente. Fueron asignados en relación 2:1 a recibir remdesivir intravenoso versus placebo durante 10 días. Se permitía el uso concomitante de lopinavir-ritonavir, interferon y esteroides. Se incluyeron 237 pacientes, 158 asignados a remdesivir y 79 a placebo. El reclutamiento se terminó de forma prematura debido al control de la pandemia en Wuhan. Remdesivir no se asoció a diferencias en el tiempo a la mejoría clínica (objetivo primario) (*hazard ratio* 1,23; IC 95 0,87-1,75), aunque sí condujo a una mejoría más rápida estadísticamente no significativa (*hazard ratio* 1,52; IC 95% 0,95-2,43) en los pacientes tratados más precozmente con  $\leq 10$  días de evolución de los síntomas. La mortalidad a 28 días fue similar en ambos grupos (14% en el grupo de remdesivir y 13% en el de placebo). No se objetivaron diferencias significativas en relación con la carga viral en muestra respiratorias ni en relación con los eventos adversos.

El 11 de junio, la revista *New England Journal of Medicine*, publicó el estudio de Grein et al, una pequeña cohorte multicéntrica internacional de 61 pacientes hospitalizados con enfermedad confirmada por SARS-CoV-2 con una saturación de oxígeno  $\leq 94\%$  con aire ambiente o con soporte de oxígeno. Recibieron remdesivir durante 10 días. Se analizaron 53 pacientes, 57% (30 pacientes) de los cuales estaban recibiendo ventilación mecánica y 8% (4) oxigenación mediante membrana extracorpórea (ECMO). Durante el seguimiento medio de 18 días, 36 pacientes (68%) presentaron una mejoría en el soporte de oxígeno necesario, incluyendo 17 de 30 (57%) que fueron extubados. Un 47% (25 pacientes) fueron dados de alta y un 13% (7 pacientes) falleció. Un 60% (32 pacientes) presentó efectos secundarios, 23% de ellos de gravedad.

## COMENTARIO

Los autores del estudio publicado en *New England* se muestran optimistas pese al pequeño tamaño y al diseño del estudio, porque la mortalidad del 13% observada es menor que la de otros estudios con otros tratamientos que incluyeron pacientes menos graves<sup>5,6</sup>.

Los autores del estudio publicado en *Lancet* esgrimen que en su estudio la población estaba menos grave que en el estudio de *New England* (0,4% con ventilación mecánica o ECMO versus 64%) y fue tratada de forma más precoz (10 días versus 12). Esto pudo favorecer a remdesivir y sin embargo los resultados no cumplieron esta expectativa. Los autores plantean si estos hallazgos se deben a que el reclutamiento fue menor del esperado o al inicio más tardío del tratamiento. La reducción de la carga viral del virus en este estudio es menor que en estudios previos con remdesivir y otros virus respiratorios. Apuntan a la posibilidad de un efecto pernicioso de los corticoides, empleados con frecuencia en el ensayo, en el aclaramiento del virus.

La editorial de *Lancet* se muestra crítica con los resultados hasta la fecha. A pesar de que el estudio de Wang está bien diseñado, el fin precoz del reclutamiento le resta mucho poder estadístico y, otros datos como el aclaramiento viral o la mortalidad similar en ambos grupos

hacen dudar de la eficacia de este fármaco. Los autores se centran en el subgrupo de pacientes tratados en los primeros 10 días. El editorialista<sup>7</sup> critica con dureza el hecho de dar más preeminencia al análisis de subgrupos que al de la muestra completa. Dirige su mirada hacia estudios más amplios ya en marcha y a la posibilidad futura de hacer metaanálisis con estudios de bajo poder estadístico pero bien diseñados como el actual, puesto que la ausencia de significación estadística en un estudio como el de Wang sólo indica que los hallazgos son no concluyentes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Sci Transl Med* 2017;9:eaal3653
2. Lo MK, Jordan R, Arvey A, et al. GS-5734 and its parent nucleoside analog inhibit filo-, pneumo-, and paramyxoviruses. *Sci Rep* 2017;7: 43395.
3. Warren TK, Jordan R, Lo MK, et al. Therapeutic efficacy of the small molecule GS-5734 against Ebola virus in rhesus monkeys. *Nature* 2016; 531: 381–85.
4. Brown AJ, Won JJ, Graham RL, et al. Broad spectrum antiviral remdesivir inhibits human endemic and zoonotic delta coronaviruses with a highly divergent RNA dependent RNA polymerase. *Antiviral Res* 2019; 169: 104541.
5. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020 March 13 (Epub ahead of print).
6. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A trial of lopinavir–ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020;382:1787-99.
7. Norrie J.D. Remdesivir for COVID-19: challenges of underpowered studies. *Lancet* 2020;395:1525-1527.