

Remdesivir precoz para prevenir la progresión a COVID severa en pacientes ambulatorios

Paula Villares Fernández¹

¹Medicina Interna. Hospital Universitario HM Sanchinarro

Doi: <https://doi.org/10.5281/zenodo.6799689>

Revista original: *Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients*. Robert L Gottlieb, Carlos E Vaca, Roger Paredes, Jorge Mera, Brandon J Webb, Gilberto Perez, Godson Oguchi, Pablo Ryan, Bibi U Nielsen. *The New England Journal of Medicine*. [Acceda al artículo original](#)

ABSTRACT

Entre los fármacos que pueden evitar la progresión de la enfermedad por SARS COV-2 se posicionan los antivirales como remdesivir y los anticuerpos monoclonales. En este estudio publicado en NEJM en 2022, en los pacientes no hospitalizados con alto riesgo de progresión de COVID-19, un ciclo de remdesivir de 3 días tuvo un perfil de seguridad aceptable y resultó en un 87% menos de riesgo de hospitalización que placebo.

Among the drugs that can prevent the progression of the SARS COV-2 disease are antivirals such as remdesivir and monoclonal antibodies. In this study published in NEJM in 2022, in outpatients at high risk of COVID-19 progression, a 3-day course of remdesivir had an acceptable safety profile and resulted in an 87% lower risk of hospitalization than placebo.

ARTÍCULO

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), enfermedad causada por el coronavirus-2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), se identificó por primera vez en diciembre de 2019 y progresó rápidamente hasta convertirse en una pandemia mundial.

Algunos tratamientos, como los anticuerpos monoclonales y los antivirales, reducen el riesgo de progresión de la COVID-19. Remdesivir es un antiviral, un pro fármaco análogo de nucleótidos que inhibe la polimerasa de ARN del SARS-CoV-2.

Especialidades:

- Medicina General
- Enfermedades infecciosas

Palabras claves:

- Remdesivir
- Pacientes COVID ambulatorios

Keywords:

- Remdesivir
- COVID outpatients

Se presentan en este artículo, los resultados del ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo con 562 pacientes con COVID, no vacunados, no hospitalizados, con síntomas de menos de 7 días, ≥ 12 años de edad y que tenían al menos un factor de riesgo de progresión de la enfermedad o edad ≥ 60 años sin ningún factor más. Se consideran factores de riesgo de mala progresión la obesidad (índice de masa corporal de ≥ 30), hipertensión, enfermedad cardiovascular o cerebrovascular, diabetes mellitus, inmunocomprometidos, enfermedad renal crónica leve o moderada, enfermedad hepática crónica, enfermedad pulmonar crónica, cáncer actual o enfermedad de células falciformes.

El reclutamiento tuvo lugar entre septiembre de 2020 y abril de 2021. La edad media fue de 50 años, el 47,9% de los pacientes eran mujeres y el 41,8% eran hispanos o latinos. Las condiciones coexistentes más habituales fueron diabetes mellitus (61,6%), obesidad (55,2%) e hipertensión (47,7%).

Los pacientes fueron asignados al azar para recibir remdesivir intravenoso (200 mg el día 1 y 100 mg los días 2 y 3) o placebo. Hubo 279 pacientes en el grupo remdesivir y 283 en el grupo placebo. El inicio de un ciclo de tres días de remdesivir (200 mg el día uno y 100 mg los días dos y tres) dentro de los siete días posteriores al inicio de los síntomas redujo el riesgo de hospitalización relacionada con la COVID-19 en un 87 % en comparación con el placebo (hazard ratio - HR 0,13; IC del 95% 0,03-0,59). El riesgo de hospitalización por cualquier causa también fue menor con remdesivir (HR 0,28; IC del 95% 0,10-0,75). En el día 28 no se registraron muertes en ninguno de los grupos de estudio. Los eventos adversos ocurrieron en el 42,3% de los pacientes en el grupo de remdesivir y en 46,3% de los del grupo placebo.

Los pacientes no hospitalizados que tenían un alto riesgo de progresión de COVID-19 y que recibieron un ciclo de remdesivir de 3 días, tuvieron un 87 % menos de riesgo de hospitalización o muerte por cualquier causa relacionada con el COVID-19 al día 28 y un 81 % menos de riesgo de visitas médicas relacionadas con el COVID-19 o muerte por cualquier causa. Remdesivir es una opción importante para pacientes ambulatorios con esta enfermedad.

COMENTARIO

Las actuales estrategias clínicas de actuación frente a COVID para prevenir la hospitalización en aquellos pacientes infectados no ingresados incluyen terapias con anticuerpos monoclonales

En relación a las conclusiones, las debilidades del estudio son principalmente tres:

Primera, la exclusión de los pacientes vacunados, a la hora de aplicar los resultados en 2022, cuando la población vacunada es altísima, limita la comprensión sobre la utilidad de la terapia antiviral temprana en personas vacunadas.

Segunda, en el estudio describen falta de efecto de remdesivir en la reducción de la carga viral del SARS-CoV-2 en las muestras nasofaríngeas. Esto hace cuestionar si remdesivir no reduciría la transmisibilidad en personas infectadas, consideración importante en la terapia ambulatoria, en comparación con los anticuerpos monoclonales o los nuevos agentes antivirales orales, que están asociados con una disminución más rápida de la carga viral que el placebo.

Tercera, que resulta complejo el tratamiento ambulatorio durante 3 días de un agente intravenoso. Sobre todo existiendo en la actualidad anticuerpos monoclonales de dosis única (1).

Así, aunque los datos del ensayo analizado no pueden establecer el impacto de remdesivir en la mortalidad, dado que no falleció ningún paciente en la cohorte de tratamiento ni en la de placebo, una reducción en la hospitalización sigue siendo un resultado importante. En el ensayo, se informó que los efectos adversos fueron mínimos y similares al placebo, aunque se informaron reacciones consistentes en náuseas, bradicardia, hipotensión e hipersensibilidad después de la administración de remdesivir.

En relación a artículos relevantes publicados previamente sobre remdesivir:

Algunos ensayos aleatorios abiertos con pacientes hospitalizados mostraron resultados contradictorios con respecto a la eficacia clínica (3,4).

La primera etapa del ensayo de tratamiento adaptativo de COVID-19 (ACTT-1) mostró que los pacientes con COVID-19 moderado-grave que fueron tratados con remdesivir tuvieron un tiempo de recuperación más corto y un menor riesgo de progresión a una enfermedad respiratoria más grave que los que recibieron placebo (5).

Uno de los ensayos SIMPLE (GS-US-540-5774) mostró que los pacientes con COVID-19 moderado que recibieron remdesivir durante hasta 5 días tenían probabilidades significativamente más altas de tener un mejor estado clínico que los que recibían placebo (6).

Estos resultados sugerían que remdesivir podría tener una mayor eficacia de administrarse más precozmente en el curso de la enfermedad COVID, algo consistente con los análisis post hoc de los

datos del ensayo ACTT-1 trial y que mostró como remdesivir prevenía la progresión de la enfermedad (7).

La rápida aparición de variantes con mutaciones adaptativas en la proteína S (espiga) puede resultar en el escape de las vacunas y los anticuerpos monoclonales, mientras los agentes antivirales, dada la ausencia de variación en su objetivo antiviral, es probable que mantengan la actividad. Esta ventaja refuerza el valor de estos fármacos, como el remdesivir, en el control de la pandemia.

La eficacia de un curso de 3 días de remdesivir para pacientes no hospitalizados con COVID-19 es cualitativamente similar a la de una dosis única de anticuerpos monoclonales neutralizantes (8). Por ello, y siendo tan necesaria la terapia ambulatoria precoz y accesible, se hace necesaria la búsqueda de profármacos o metabolitos activos de remdesivir por vía oral.

BIBLIOGRAFÍA

Vol 386 N°4, págs. 385-387. 2022. Emily L. Heil, Pharm.D., and Shyam Kottlil, M.D. The Goldilocks Time for Remdesivir — Is Any Indication Just Right? The New England Journal of Medicine.

Vol 386 N° 11, pág. 1094. 2022. Pierre-Vladimir Ennezat, M.D. Outpatient Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19. The New England Journal of Medicine.

Vol 22 N° 2, págs. 209-221. 2021. Ader F, Bouscambert-Duchamp M, Hites M, et al. Remdesivir plus standard of care versus standard of care alone for the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19 (DisCoVeRy): a phase 3, randomised, controlled, open-label trial. Lancet Infectious Diseases. Doi: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00485-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00485-0)

Vol 386 N°6, págs. 497-511. 2021. The WHO Solidarity Trial Consortium. Repurposed antiviral drugs for Covid-19 — interim WHO Solidarity trial results. The New England Journal of Medicine.

Vol 383 N° 19, págs. 1812-1826. 2020. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19 — final report. The New England Journal of Medicine.

Vol 324 N° 11, págs. 1048-1057. 2020. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, 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.

Vol 385 N° 21, págs. 1941-1950. 2021. Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juarez E, et al. Early treatment for Covid-19 with SARS-CoV-2 neutralizing antibody sotrovimab. The New England Journal of Medicine. Doi: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2107934>

AUTOEVALUACIÓN

- 1) En relación al ensayo sobre la administración precoz de remdesivir para prevenir la progresión a COVID-19 severa en pacientes ambulatorios señale la respuesta correcta:
 - a) La muestra de pacientes incluía una mayoría de pacientes vacunados y una minoría de no vacunados.
 - b) Se alcanzó el reclutamiento estimado inicialmente de 1200 pacientes.
 - c) Se considera población de riesgo de mala evolución a los mayores de 60 años, aunque no tengan ningún factor de morbilidad más asociado.
 - d) El esquema terapéutico, frente a la pauta clásica, es de 3 días 100 mg de remdesivir.
- 2) En relación al ensayo sobre la administración precoz de remdesivir para prevenir la progresión a COVID-19 severa en pacientes ambulatorios señale la respuesta correcta:
 - a) Remdesivir disminuye la carga viral en las muestras faríngeas en la misma medida en que lo hacen los anticuerpos monoclonales.
 - b) En el grupo de remdesivir la mortalidad frente a placebo fue menor de forma estadísticamente significativa.
 - c) En el grupo de remdesivir hubo un 87% menos de riesgo de hospitalización que en el de placebo, similar a resultados publicados sobre el anticuerpo monoclonal sotrovimab.
 - d) La rápida aparición de variantes con mutaciones adaptativas en la proteína S (espiga) puede resultar en el escape a la respuesta a remdesivir.