

REPORTE BREVE N° 20

USO DE REMDESIVIR PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON COVID-19

Última actualización: 25 de abril de 2020

REPORTE BREVE N° 20: USO DE REMDESIVIR EN PACIENTES ADULTOS CON COVID-19

GENERALIDADES.

Remdesivir (RDV) es un nucleótido que es metabolizado intracelularmente a un análogo de trifosfato de adenosina que inhibe a las polimerasas virales ARN y tiene actividad contra el virus del ébola y los coronavirus (SARS-CoV y MERS-CoV). El RDV esta siendo desarrollado por Gilead Sciences, Inc. (Gilead) y su formulación es de administracion intravenosa.

El planteamiento del uso de RDV como tratamiento del COVID-19 está basada en su actividad en vitro (Wang 2020) y en estudios de modelos animales contra SARS-CoV (Sheahan 2017) y MERS-CoV (de Wit 2020). Los recientes resultados de una prueba in vitro realizado en el CDC de China en colaboración con Gilead mostró que RDV tiene actividad antiviral contra SARS-CoV-2 en células Vero (EC50=0.137 μ M; datos preliminares) (Wang 2020). Estos resultados tomados en conjunto con la experiencia de uso en humanos infectados con ébola, han dado pie a la investigación de sus efectos en pacientes con COVID-19.

MÉTODOS.

Se realizó una búsqueda de reportes, comunicaciones (pre proof, pre print), noticias acerca del uso remdesivir en el tratamiento del COVID-19 en los siguientes buscadores o paginas de internet:

1. Pubmed.
2. EMBASE.
3. Scopus.
4. Web of Science.
5. Cochrane.
6. www.medrxiv.org (pre-prints).
7. Google Scholar.
8. Twitter.

RESULTADOS.

Se identificó un reporte de casos publicado en una revista, cuatro estudios en fase de reclutamiento y uno culminado, pero sin publicación en una revista con revision por pares.

REPORTE BREVE N° 20: USO DE REMDESIVIR EN PACIENTES ADULTOS CON COVID-19

Serie de casos publicados en revistas con revisión por pares.

1. **Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19 (Grein 2020).**

Este fue un reporte de casos de pacientes que recibieron RDV de manera compasiva y fuera de etiqueta ofrecida por la compañía farmacéutica Gilead Sciences. El uso de RDV estuvo condicionado a una previa revisión por parte de la compañía de las solicitudes enviadas por los médicos tratantes. Según el manuscrito, la aprobación se reservaba a pacientes con infección por SARS-CoV-2 confirmada con PCR y saturación de oxígeno $\leq 94\%$ sin oxígeno suplementario o con requerimiento de oxígeno, depuración de creatinina de 30 ml/min y niveles de ALT y AST < 5 veces el límite superior normal y acuerdo por parte de los pacientes de no recibir otros tratamientos en investigación para el Covid-19.

El tratamiento planeado fue un curso de 10 días con una dosis de carga de 200 mg IV de remdesivir en el día 1, seguido de 100 mg diarios en los 9 días siguientes. Los médicos podían usar tratamiento concomitante según su criterio. El seguimiento se continuó hasta el día 28 después de empezar el tratamiento o hasta el alta o muerte.

Este fue un programa abierto sin un número planeado de pacientes, ni duración, ni pre determinación de lugares de reclutamiento y sin desenlaces pre especificados. La compañía productora del fármaco (Gilead Sciences) auspició este programa y lo denominó “compasivo” y se encargó de recoger la información, monitorear la realización del programa y realizar el análisis estadístico. El manuscrito inicial fue preparado por un escritor contratado por Gilead Sciences junto con el resto de los autores.

Resultados.

Fueron 61 pacientes quienes recibieron al menos una dosis de remdesivir hasta el día 7 de marzo del 2020, de los cuales ocho (13%) pacientes fueron excluidos debido a falta de información clínica del día uno (7 pacientes) o fecha errónea de inicio de remdesivir (1 paciente).

De los 53 pacientes, 40 (75%) recibieron el curso de los 10 días de remdesivir, 10 (19%) recibieron de 5-9 días y 3 (6%) menos de 3 días.

De los 53 pacientes presentados en este reporte, 40 (75%) eran varones, la mediana de la edad fue 64 años (rango: 23 – 82). Al inicio, 34 pacientes (64%) recibían ventilación invasiva: 30 pacientes (57%) estaban en ventilación mecánica y 4 (8%) en oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO, por sus siglas en inglés). La

**REPORTE BREVE N° 20:
USO DE REMDESIVIR EN PACIENTES ADULTOS CON COVID-19**

mediana del tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la administración de RDV fue de 12 días (RIC 9-15 días). Pero se desconoce el tiempo de hospitalización hasta recibir RDV. El 68% de los pacientes tenían al menos una condición médica como HTA, diabetes, hiperlipidemia o asma.

Disminución del requerimiento de oxígeno suplementario clínico.

Con una mediana de seguimiento de 18 días (RIC 13 - 23) después de recibir la primera dosis de remdesivir, 36 de 53 pacientes (68%) mostraron una mejora en la categoría de apoyo con oxígeno, mientras 8 de 53 pacientes (15%) empeoraron. El 59% (n=20) de los pacientes que estaban en ventilación invasiva pudieron ser extubados (n=17) o suspendieron el uso de ECMO (n=3).

Mortalidad.

Siete de los 53 pacientes (13%) murieron después de completar el tratamiento con remdesivir, incluyendo 6 de 34 pacientes (18%) que estaban recibiendo ventilación mecánica. La mediana del intervalo entre el inicio de remdesivir y la muerte fue de 15 días (RIC: 9-17).

A continuación se presentan los desenlaces de los pacientes en: muertos, continuación de la hospitalización y dados de alta.

Total de pacientes (n=53).

Muertos	Hospitalizados	Alta	Total
7	21	25	53
13%	49%	47%	100%

Ventilación mecánica (n=34).

Muertos	Hospitalizados	Alta	Total
6	20	8	34
17.6%	58.8%	23.5%	99.9%

Oxígeno suplementario no invasivo (n=17) o ninguno (n=2).

Muertos	Hospitalizados	Alta	Total
1	1	17	19
5.2%	5.2%	89.4%	99.8%

REPORTE BREVE N° 20: USO DE REMDESIVIR EN PACIENTES ADULTOS CON COVID-19

Eventos adversos.

Un total de 32 pacientes (60%) reportaron efectos adversos durante el seguimiento. Los eventos adversos más comunes fueron el incremento de las enzimas hepáticas, diarrea, rash, falla renal e hipotensión. Los EA fueron más comunes en pacientes recibiendo VM

Eventos adversos serios.

Un total de 12 pacientes (23%) tuvieron EA serios: síndrome de falla multiorgánica, shock séptico, daño renal agudo e hipotensión fueron reportados en pacientes que recibían VM. Cuatro pacientes (8%) discontinuaron remdesivir prematuramente: uno debido a empeoramiento.

Así, este estudio reporta los resultados de una serie de casos altamente seleccionado por el fabricante de RDV y auspiciador del estudio. No existía un protocolo previo, ni criterios de inclusión y exclusión claros, ni tampoco desenlaces clínicos a medir. Este programa denominado “compasivo” ha sido puesto en marcha de manera no planeada. Además, un 13% (n=8) de los pacientes que recibieron al menos una dosis de RDV fueron excluidos. Las razones descritas por los autores resultan insuficientes, teniendo en cuenta que se trataba de un programa administrado por el fabricante que condicionaba el uso del medicamento a la evaluación de la información enviada por los médicos solicitantes. Esta falta de información, de estos pacientes, incrementa el riesgo de sesgo de selección. En esta serie de casos también se observó una importante toxicidad, casi la cuarta parte de los pacientes sufrió un evento adverso serio. Además, este estudio padece de las limitaciones de los estudios descriptivos, sin grupo comparador ni aleatorización de los participantes. Sus resultados no son interpretables ya que existen muchos factores (relacionados con los pacientes y otros tratamientos, entre otros), que pueden haber influido en los resultados observados.

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Treatment Guidelines (NIH 2020).

Un panel de médicos, estadísticos y otros expertos de los Estados Unidos han desarrollado una guía para el tratamiento de la enfermedad de coronavirus 2019 (COVID-19). Esta guía, realizada para el personal de salud, está basada en datos publicados o preliminares, así como de la experiencia clínica de los panelistas, entre los cuales muchos son clínicos que están tratando a pacientes afectados con esta enfermedad.

Respecto a RDV, esta guía señala que los datos clínicos son insuficientes para recomendar o no el uso de este agente antiviral en investigación para el tratamiento de

REPORTE BREVE N° 20: USO DE REMDESIVIR EN PACIENTES ADULTOS CON COVID-19

COVID-19 (AIII). Esta recomendación se graduó como AIII, que significa que la recomendación es fuerte y está basada en opinión de expertos. La justificación de no emitir alguna recomendación a favor o en contra del uso de RDV se debe a que este agente se encuentra en investigación y varios ensayos clínicos del uso de RDV como tratamiento del COVID-19 están en progreso, pero ningún dato está disponible aún.

Estudio terminado no publicado.

1. A Phase 3 Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Remdesivir in Hospitalized Adult Patients With Severe COVID-19 (NCT04257656).

Este ECA, doble ciego y controlado con placebo, evaluó la eficacia y seguridad del uso de RDV (dosis de carga 200 mg IV en primer día seguido de 100 mg IV una vez al día por 9 días) en 237 pacientes.

Criterios de inclusión.

- Edad ≥ 18 años.
- Afectado con COVID-19 confirmado por laboratorio (RT-PCR).
- Compromiso pulmonar confirmado con prueba radiológica.
- Hospitalizado con un $\text{SaO}_2/\text{SPO}_2 \leq 94\%$ sin apoyo oxigenatorio o una tasa de $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300 \text{ mgHg}$.
- ≤ 12 días desde el inicio de la enfermedad.

Criterios de exclusión.

- La decisión del médico que el ingreso al estudio no era para el mejor interés del paciente o cualquier condición que no permitía cumplir con el protocolo.
- Enfermedad hepática severa (e.g. puntuación Child Pugh $\geq C$, $\text{AST} > 5$ veces el límite superior normal).
- Compromiso renal severo (filtración glomerular estimado $\leq 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) o recibiendo terapia de reemplazo renal continuo, hemodiálisis, diálisis peritoneal.

Objetivos primarios.

1. Tiempo hasta la mejoría clínica (censurado a los 28 días), definido como el tiempo (en días) desde la aleatorización del tratamiento (remdesivir o placebo) hasta una disminución de dos categorías de la escala ordinal de seis categorías del estado clínico (1 = alta; 6 = muerte) o alta del hospital vivo.

Objetivos secundarios.

1. Estado clínico (días 7, 14, 21 y 28), medido con la escala ordinal.

REPORTE BREVE N° 20: USO DE REMDESIVIR EN PACIENTES ADULTOS CON COVID-19

2. Tiempo hasta el alta del hospital o NEWS2 (puntuación National Early Warning 2) de ≤ 2 mantenido por 24 horas.
3. Mortalidad general (hasta los 28 días).
4. Duración (días) de la ventilación mecánica.
5. Duración (días) del ECMO.
6. Duración (días) del oxígeno suplementario.
7. Duración (días) de la hospitalización.
8. Tiempo hasta la negativización del 2019-nCoV RT-PCR (negatividad en muestras del tracto respiratorio superior e inferior).
9. Cambio (reducción) en la carga viral de 2019-nCoV en muestras del tracto respiratorio superior e inferior.

Escala ordinal de seis categorías.

1. Alta hospitalaria.
2. Hospitalización, pero sin requerimiento de oxígeno suplementario.
3. Hospitalización con requerimiento de oxígeno suplementario.
4. Hospitalización UCI requiriendo ventilación no invasiva, cánula nasal de alto flujo.
5. ICU, requiriendo ECMO o VM.
6. Muerte.

El alta hospitalaria debía cumplir los criterios (recuperación clínica, i.e., respecto a la fiebre, frecuencia respiratoria, saturación de oxígeno y alivio de la tos).

Los resultados de este estudio aún no han sido publicados en una revista científica. Sin embargo, fueron inadvertidamente publicados en la página de internet de la Organización Mundial de la Salud, el día 23 de abril del 2020, para luego ser retirados. Por medio de una publicación de STAT vía twitter de una captura de pantalla, se ha podido recabar la siguiente información respecto a sus resultados (Silverman Ed):

Este estudio pudo reclutar a 237 pacientes de una muestra calculada de 452 (52%). Los pacientes con COVID-19 forma severa y confirmado con laboratorio fueron aleatorizados a recibir RDV (n=158) o control (n=79). Un paciente del grupo control se retiró del estudio antes de recibir algún tratamiento. El uso de RDV no se asoció con beneficios clínicos o virológicos. No hubo diferencias entre RDV y el control, en el tiempo hasta la mejora clínica (HR 1.23, IC 95% 0.87-1.75), en la mortalidad a los 28 días (13.9% vs 12.8%, diferencia 1.1; IC 95% -8.1 a 10.3) o en el tiempo hasta la negativización del PCR (no se reportaron los resultados de este desenlace).

REPORTE BREVE N° 20: USO DE REMDESIVIR EN PACIENTES ADULTOS CON COVID-19

Se reportaron efectos adversos en el 65.2% de los pacientes del grupo de RDV y en el 64.1 de los pacientes del grupo control. El uso de RDV tuvo que ser interrumpido en 18 (11.6%) pacientes debido a afectos adversos comparado con 4 (5.1%) en el grupo control.

Inmediatamente después de la divulgación de estos resultados, el fabricante Gilead emitió un comunicado señalando que debido a que no se pudo reclutar la muestra calculada, el estudio no tiene poder para detectar diferencias entre el uso de RDV y el control y por ello no es concluyente al igual que la serie de casos (Gilead Sciences Statement). Actualmente el estudio se encuentra en revisión y se espera su publicación a fines del mes de abril.

Este estudio muestra que no hubo diferencias entre el uso de RDV y el control. El fabricante argumenta que el estudio no tiene poder por el tamaño de la muestra y es correcta tal argumentación. Sin embargo, se debe prestar atención a los siguientes puntos. Hubo más interrupciones (11.6%) debido a efectos adversos en el grupo de RDV comparado con el control (5.1%) y se desconoce la incidencia de los efectos adversos graves. No está claro la tolerabilidad del tiempo de uso de RDV. Aunque se propone el uso de RDV por 10 días, se desconoce cuál fue el tiempo por el que fue administrado y tolerado por los pacientes del ensayo. En la serie de casos casi la cuarta parte de los pacientes (13 de 53; 24.5%) recibieron RDV por menos de los 10 días planeados. Se desconoce el tiempo de seguimiento de estos 237 pacientes y los periodos tiempo personas son más pequeños de los que se hubieran obtenido de haber continuado el estudio, por lo que sus estimados son menos precisos.

Protocolos de estudios de intervención en curso.

1. **Study to Evaluate the Safety and Antiviral Activity of Remdesivir (GS-5734™) in Participants With Severe Coronavirus Disease (COVID-19) NCT04292899.**

Este es un ECA, abierto y auspiciado por Gilead Sciences que planea reclutar a 6000 pacientes, tiene como objetivo primario evaluar la eficacia de dos regímenes de remdesivir (RDV): 1) RDV 200 mg en el día 1, seguido de RDV 100 mg diarios por 9 días y 2) RDV 200 mg en el día 1, seguido de RDV 100 mg diarios por 4 días; en comparación con tratamiento estándar, en términos del estado clínico evaluado en una escala ordinal de 7 puntos en el día 14. Los brazos de tratamiento serán según los pacientes estén recibiendo ventilación mecánica o no.

Criterios de inclusión.

**REPORTE BREVE N° 20:
USO DE REMDESIVIR EN PACIENTES ADULTOS CON COVID-19**

- Edad ≥ 18 años o ≥ 12 y < 18 años y con peso ≥ 40 kg.
- Infección con SARS-CoV-2 confirmada con prueba de PCR.
- $SpO_2 \leq 94\%$ o requerimiento de oxígeno suplementario.

Criterios de exclusión.

- Evidencia de falla multiorgánica.
- Ventilación mecánica ≥ 5 días o ECMO de cualquier duración.
- ALT o AST > 5 veces el valor límite superior normal.
- Depuración de creatinina < 50 mL/min.

2. Study to Evaluate the Safety and Antiviral Activity of Remdesivir (GS-5734™) in Participants With Moderate Coronavirus Disease (COVID-19) Compared to Standard of Care Treatment NCT04292730.

Este es un ECA, abierto y auspiciado por Gilead Sciences planea reclutar a 1600 pacientes, tiene como objetivo primario evaluar la eficacia de dos regímenes de remdesivir (RDV): 1) RDV 200 mg en el día 1, seguido de RDV 100 mg diarios por 9 días y 2) RDV 200 mg en el día 1, seguido de RDV 100 mg diarios por 4 días; en comparación con tratamiento estándar, en términos del estado clínico evaluado en una escala ordinal de 7 puntos en el día 14.

Criterios de inclusión.

- Pacientes ≥ 12 años.
- Infección con SARS-CoV-2 confirmada con prueba de PCR.
- $SpO_2 > 94\%$ sin requerimiento de oxígeno suplementario.
- Evidencia radiográfica de infiltrados en el pulmón.

Criterios de exclusión.

- Requiriendo ventilación mecánica.
- ALT o AST > 5 veces el valor límite superior normal.
- Depuración de creatinina < 50 mL/min.

3. The Efficacy of Different Anti-viral Drugs in COVID 19 Infected Patients NCT04321616.

Este es un estudio noruego, multicéntrico, aleatorizado y abierto que planea evaluar la seguridad y eficacia de hidroxiclороquina, remdesivir y tratamiento estándar en 700 adultos hospitalizados con COVID-19. Este ensayo seguirá un protocolo de la OMS pero ha agregado la eficacia y seguridad como desenlaces exploratorios.

REPORTE BREVE N° 20: USO DE REMDESIVIR EN PACIENTES ADULTOS CON COVID-19

El objetivo primario será medir la mortalidad por cualquier causa hasta las 3 semanas y los secundarios incluyen a la duración de la ventilación mecánica, ingreso y duración en UCI, duración de la hospitalización, mortalidad a los 28 días y aclaramiento de la carga viral en sangre y nasofaringe.

Criterios de inclusión.

- Pacientes adultos con infección confirmada por SARS-2-CoV-2.
- Hospitalizados (general o en UCI).

Criterios de exclusión.

- Comorbilidad severa con una expectativa de vida <3 meses según los investigadores.
- ALT o AST > 5 veces el valor límite superior normal.
- Intervalo QT prolongado (>450 ms).

4. Adaptive COVID-19 Treatment Trial (ACTT) NCT04280705.

Este es un ECA adaptativo, aleatorizado doble ciego y controlado con placebo que evaluará la eficacia y seguridad de varios agentes en investigación actualmente incluyendo a remdesivir.

El desenlace primario a evaluar es el porcentaje de pacientes que reportan una puntuación en la escala ordinal de 8 puntos, a los 15 días:

- 1) Muerte.
- 2) Hospitalizado, con ventilación mecánica o ECMO.
- 3) Hospitalizado, en ventilación no invasiva con oxígeno de alto flujo.
- 4) Hospitalizado, con requerimiento de oxígeno suplementario.
- 5) Hospitalizado, sin requerimiento de oxígeno suplementario, requiriendo cuidado médico.
- 6) Hospitalizado, sin requerimiento de oxígeno suplementario ni cuidado médico.
- 7) No hospitalizado, pero con limitaciones en las actividades o con requerimiento de oxígeno en casa.
- 8) No hospitalizado y sin limitación de actividades.

5. Trial of Treatments for COVID-19 in Hospitalized Adults (DisCoVeRy) NCT04315948.

Este es un ECA adaptativo, aleatorizado, abierto y multicéntrico que evaluará la eficacia y seguridad de varios agentes en investigación actualmente incluyendo a remdesivir, en el tratamiento de pacientes adultos hospitalizados por COVID-19 en varios centros de Europa, auspiciado por el Instituto de la salud e investigación de Francia (Inserm).

REPORTE BREVE N° 20: USO DE REMDESIVIR EN PACIENTES ADULTOS CON COVID-19

Los pacientes $SpO_2 \leq 94\%$ sin oxígeno suplementario o falla aguda respiratoria que requiere oxígeno suplementario o apoyo ventilatorio serán aleatorizados a cuatro grupos de tratamiento experimental y uno de tratamiento estándar (remdesivir, lopinavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir + interferon β -1a e hidroxiclороquina). El desenlace primario será la puntuación de gravedad clínica obtenida a los 15 días, usando la escala ordinal de 7 puntos.

Criterios de inclusión.

- Adultos ≥ 18 años.
- Infección por SARS-CoV-2 y confirmada con PCR, u otra prueba en cualquier muestra < 72 horas antes de la aleatorización.
- Hospitalización con enfermedad de cualquier duración y al menos uno de los siguientes: evaluación clínica (evidencia de estertores en el examen) y $SpO_2 \leq 94\%$ sin O_2 suplementario o falla respiratoria aguda con necesidad de ventilación mecánica y/o oxígeno suplementario.

ANÁLISIS.

Tras los resultados del efecto antiviral in vitro de RDV, el fabricante de RDV ha auspiciado, analizado y redactado un manuscrito correspondiente al uso de RDV en pacientes con COVID-19, provenientes de América del Norte (Estados Unidos y Canadá), Europa y Japón, en un programa denominado compasivo. Se trató de 53 pacientes adultos con una mediana de edad de 64 años, con alguna condición médica crónica de base en una importante proporción (68%) y con necesidad de ventilación mecánica en la mayoría de ellos (64%). La administración de RDV fue tras una mediana de 12 días desde el inicio de síntomas.

Después de una mediana de seguimiento de 18 días después de recibir RDV, un poco más de la mitad de los pacientes (59%, 20/34) pudieron ser retirados de la ventilación invasiva, aunque un 15% (8/53) empeoraron. Del total de pacientes, el 47% (25/53) salió de alta y el 13% (7/53) murió.

Aunque se observó que algunos pacientes fueron retirados de la ventilación invasiva y otros salieron de alta, se debe prestar atención a la condición o compromiso respiratorio previo al uso de RDV. Solo la quinta parte de los pacientes con ventilación invasiva pudo mejorar y ser dado de alta del hospital, en contraste con el 90% de los pacientes que recibían oxígeno suplementario no invasivo. Es decir, una alta proporción de los resultados de altas hospitalarias procederían de pacientes con enfermedad de leve a moderada gravedad.

REPORTE BREVE N° 20: USO DE REMDESIVIR EN PACIENTES ADULTOS CON COVID-19

Un punto importante es el alto número de eventos adversos serios reportados. Un poco más de la mitad (60%) reportó algún evento adverso. Dentro de ellos, la elevación de enzimas hepáticas fue el más importante con un 23% de afectados, seguido por otros eventos en menor proporción (<10%) como diarrea, rash, falla renal e hipotensión.

Casi la cuarta parte de los pacientes (23%) tuvieron un EAS como síndrome de falla multiorgánica, shock séptico, daño renal agudo e hipotensión fueron reportados en pacientes que recibían ventilación mecánica. Respecto a las elevaciones de las enzimas hepáticas quizá haya una infraestimación de los afectados debido a que como se reporta en el manuscrito, se recogió información de un número limitado de pruebas de laboratorio (ALT, AST y creatinina).

En esta serie de casos, altamente seleccionado por el fabricante, formado por pacientes con compromiso grave de enfermedad, el beneficio observado provino principalmente de pacientes sin ventilación invasiva y a costas de una importante proporción de efectos adversos. El fabricante excluyó a un 13% de los pacientes inicialmente enrolados y lo justificó por falta de información clínica del primer día o fecha errónea, razones que parecen insuficientes cuando el fabricante auspiciador es quien administraba toda la información. Estas condiciones claramente incrementan el riesgo de sesgo de selección.

Así, esta serie de casos padece de las limitaciones de los estudios observacionales, sin grupo control ni aleatorización, en el que los efectos observados se pueden deber a varios factores y no al uso de RDV, además de haber sido un programa que fue puesto en marcha conforme a la solicitud de los médicos que requerían del uso de RDV, sin un protocolo, sin criterios de inclusión claros ni desenlaces a medir.

Por otra parte, la divulgación de los resultados de un ECA culminado prematuramente mostró que no existen diferencias clínicas y virológicas entre RDV y placebo en pacientes con COVID 19 severo. Este estudio se culminó sin haber podido reclutar la muestra pre determinada, por lo que su poder disminuyó, además de proveer de información inconclusa. Sin embargo, es importante notar que se observaron mayores interrupciones de RDV debido a efectos adversos comparado con placebo. Se espera que este estudio esté disponible tras su revisión de pares para evaluar el tiempo de seguimiento y el promedio de días de uso de RDV.

En la página de internet de clinicaltrials.gov, se han inscrito varios ensayos aleatorizados, aún en fase de reclutamiento, que compararán el uso de RDV con placebo o tratamiento estándar en pacientes con COVID-19 de gravedad moderada y severa. Recientemente, se anunció en una nota de prensa (Feuerstein Adam) que dos estudios auspiciados por la compañía fabricante de RDV dispondrán de datos a finales en el mes de abril de este año, 2020. Se espera que al final del mes de abril estén disponibles los resultados de los ensayos que darán más luz acerca del balance de los efectos de beneficio y daño de RDV en el tratamiento de COVID-19.

REPORTE BREVE N° 20: USO DE REMDESIVIR EN PACIENTES ADULTOS CON COVID-19

CONCLUSIONES.

El RDV es un nucleótido en investigación que ha mostrado tener una actividad in vitro en contra del SARS-CoV-2 y actividad in vivo (estudios en animales) contra SARS-CoV y MERS-CoV. Sin embargo, la experiencia clínica en pacientes con COVID-19 es aún anecdótica.

A la fecha, solo se dispone de una serie de casos altamente seleccionada por el fabricante auspiciador del estudio, quien se encargó de recoger, analizar y escribir el manuscrito. En esta serie de casos, se observó que un poco menos de la mitad de los pacientes pudieron ser retirados de la ventilación invasiva y un poco menos de la mitad de los pacientes pudieron salir de alta. Sin embargo, una alta proporción de los pacientes que fueron dados de alta habían estado recibiendo oxígeno por vía no invasiva (es decir, no eran casos graves). Además, casi la cuarta parte (23%) de los pacientes padeció de un evento adverso serio.

Recientemente, el NIH ha publicado una guía de tratamiento de pacientes con COVID-19 en la que señala que debido a falta de información no puede emitir una recomendación a favor o en contra del uso de RDV. Múltiples ensayos clínicos que evaluarán el tratamiento de COVID 19 con RDV están en progreso, varios de los cuales son auspiciados por el fabricante, por lo que se espera que sus resultados informen sobre la eficacia y seguridad de este medicamento en este contexto clínico.

Con todo ello, a juzgar por la evidencia científica al momento encontrada, no es posible sostener técnicamente una recomendación a favor del remdesivir para pacientes COVID-19 o subgrupos de los mismos. La comunidad médica y científica internacional se encuentran a la espera de la publicación formal de los ensayos clínicos actualmente en proceso para poder diferenciar los efectos clínicos que puedan atribuirse causalmente al uso de remdesivir, especialmente en lo referente a si los potenciales daños del uso de este medicamento son menores a los beneficios clínicamente relevantes desde la perspectiva del pacientes que pueda tener.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

Andreas Barratt-Due. The Efficacy of Different Anti-viral Drugs in COVID 19 Infected Patients. Oslo University Hospital, 2020.

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04321616>.

Bin Cao, "A Phase 3 Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Remdesivir in Hospitalized Adult Patients With Severe COVID-19", Capital Medical University, 2020.

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04257656>

REPORTE BREVE N° 20:
USO DE REMDESIVIR EN PACIENTES ADULTOS CON COVID-19

- De Wit, Emmie et al. "Prophylactic and therapeutic remdesivir (GS-5734) treatment in the rhesus macaque model of MERS-CoV infection." Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America vol. 117,12 (2020): 6771-6776.
- Gilead Sciences, Study to Evaluate the Safety and Antiviral Activity of Remdesivir (GS-5734™) in Participants With Severe Coronavirus Disease (COVID-19), Gilead Sciences, 2020. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04292899>.
- Gilead Sciences. Study to Evaluate the Safety and Antiviral Activity of Remdesivir (GS-5734™) in Participants With Moderate Coronavirus Disease (COVID-19) Compared to Standard of Care Treatment, Gilead Sciences, 2020. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04292730>.
- Gilead Sciences Statement on Data From Remdesivir Study in Patients With Severe COVID-19 in China. April 23, 2020. Available from: <https://www.gilead.com/news-and-press/company-statements/gilead-sciences-statement-on-data-from-remdesivir-study-in-patients-with-severe-covid-19-in-china>
- Grein, Jonathan et al. "Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19." The New England journal of medicine, 10.1056/NEJMoa2007016. 10 Apr. 2020.
<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=remdesivir&cond=covid&draw=2&rank=10>
- Feuerstein Adam. Early peek at data on Gilead coronavirus drug suggests patients are responding to treatment. 16 April 2020. Available from: <https://www.statnews.com/2020/04/16/early-peek-at-data-on-gilead-coronavirus-drug-suggests-patients-are-responding-to-treatment/>
- Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale, Trial of Treatments for COVID-19 in Hospitalized Adults, Inserm, 2020. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04315948>
- National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Adaptive COVID-19 Treatment Trial (ACTT), NIAID, 2020. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04280705>.
- National Institutes of Health (NIH). Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. Access 22 April. Available from: <https://covid19treatmentguidelines.nih.gov>
- Wang, Manli et al. "Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro." Cell research vol. 30,3 (2020): 269-271.
- Sheahan, Timothy P et al. "Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses." Science translational medicine vol. 9,396 (2017): eaal3653.
- Silverman Ed. New data on Gilead's remdesivir, released by accident, show no benefit for coronavirus patients. Company still sees reason for hope. 23 April 2020 [cited 23 April 2020]. Available from: <https://www.statnews.com/2020/04/23/data-on-gileads-remdesivir-released-by-accident-show-no-benefit-for-coronavirus-patients/>