

INFORME

14-abril-2020

Remdesivir como potencial terapia frente al COVID-19

Luis Carlos Saiz Fernández. Sección de Innovación y Organización. SNS-O

IDEAS CLAVE

- Actualmente no existe un tratamiento efectivo bien validado para el COVID-19.
- Remdesivir (RDV) es un fármaco experimental cuyo programa de acceso a través de uso compasivo se encuentra suspendido temporalmente en España.
- RDV se ha mostrado activo frente a diversos virus (COVID-19, SARS-CoV y MERS-CoV) en estudios preclínicos. Varios ensayos clínicos con RDV aún no han finalizado.
- El estudio de **Grein et al.** describe la evolución de una serie de 53 casos confirmados de COVID-19 y tratados con RDV. El diseño no controlado presenta otras importantes limitaciones, como su pequeño tamaño de muestra, la breve duración del seguimiento o la ausencia de información sobre carga viral.
- El perfil de efectos adversos de RDV aún no se conoce en detalle. Se han descrito casos de diarrea, rash, fracaso renal o hipotensión, entre otros, si bien el evento adverso más característico es la elevación de enzimas hepáticas ALT y AST.
- Hasta el momento no se han identificado interacciones clínicamente relevantes con otros fármacos. En particular, RDV no altera el intervalo QTc.

Entre las opciones exploradas por la comunidad científica frente al virus SARS-CoV-2 (COVID-19), destacan en buena lógica los fármacos con actividad antiviral. El presente informe analiza la evidencia científica mostrada hasta el momento por **remdesivir** (RDV) en el contexto de la actual pandemia.

Este principio activo fue objeto de controversia cuando, en un primer momento, la FDA estadounidense le concedió la calificación de medicamento huérfano empleado para tratar una enfermedad rara. En base a esta designación, la compañía fabricante tenía derecho a ventajas fiscales y otros derechos. Finalmente la FDA retiró a remdesivir su estatus de medicamento huérfano a instancias del propio fabricante (1).

INTRODUCCIÓN

La Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (**AEMPS**) ha elaborado un documento donde realiza un breve análisis de las alternativas farmacológicas frente al COVID-19 más representativas, describiendo para cada fármaco varios aspectos de interés (2).

La sección de RDV ofrece información acerca de su posología, efectos adversos y modo de reconstitución de los viales para su administración intravenosa. En España se encuentra **suspendido temporalmente el programa de uso compasivo** de acceso al fármaco excepto para pacientes embarazadas y menores graves (2). Recientemente la Agencia Europea del Medicamento ha unificado los criterios de acceso en la Unión Europea, con objeto de regular su uso en el momento en que se encuentre disponible. Dichos criterios incluyen ser caso confirmado de COVID-19 con edad > 12 años, con una adecuada función hepato-renal y necesidad de ventilación mecánica (3).

RDV es un profármaco análogo del nucleótido adenosina, el cual interrumpe la replicación viral al inhibir la enzima ARN polimerasa del virus (4). Es una molécula en investigación, actualmente **sin indicaciones autorizadas por ninguna autoridad sanitaria**. Fue desarrollada inicialmente como terapia frente al virus del ébola, si bien en un ensayo clínico registró mayor mortalidad que otras terapias con anticuerpos monoclonales (5). Ha mostrado ser un **fármaco activo** frente al COVID-19 y otros coronavirus (SARS-CoV y MERS-CoV) **en estudios *in vitro* y modelos animales**. Sin embargo, los datos son aún muy limitados en relación al empleo de RDV en pacientes con COVID-19 (3).

UNA LECTURA CRÍTICA DE LA EVIDENCIA CLÍNICA

En la actualidad no existen ensayos clínicos con resultados disponibles acerca del uso de RDV en pacientes con COVID-19.

La web de ClinicalTrials.gov (<https://clinicaltrials.gov>) registra 7 ensayos clínicos iniciados con RDV y que presentan al menos un brazo control. Uno de los **proyectos en marcha** más ambiciosos es el **ensayo SOLIDARITY**, auspiciado por la Organización Mundial de la Salud y en el que participarán centros españoles (6). Una sinopsis del protocolo del estudio se puede consultar en el Registro Español de Ensayos Clínicos (<https://reec.aemps.es>). Comparará 5 posibles estrategias de tratamiento del COVID-19: Lopinavir/ritonavir, remdesivir, Lopinavir/ritonavir + interferón β , cloroquina / hidroxiclороquina y cuidados estándar. La variable principal será la mortalidad por todas las causas, estratificada según la gravedad de la enfermedad en el momento de la aleatorización.

Desde una perspectiva clínica, solo es posible destacar la serie de casos descrita en el estudio de **Grein et al.** (7). Este estudio no controlado aporta información de 53 pacientes analizados con confirmación de COVID-19 y que tuvieron necesidad de aporte suplementario de oxígeno o al menos una saturación de O₂ menor del 95%. Todos recibieron RDV a través del circuito de uso compasivo durante un máximo de 10 días,

con dosis de 200 mg el primer día y 100 mg los siguientes 9 días, realizándose un seguimiento de 28 días desde el inicio del tratamiento (o hasta el alta hospitalaria o fallecimiento si se producían antes).

En cuanto a los **resultados**, el 68% de los pacientes mejoraron en la necesidad de aporte de oxígeno y un 15% empeoraron, siendo la mejora más frecuente en aquellos pacientes con menor gravedad. El 13% de los participantes falleció después de completar el tratamiento con RDV, teniendo mayor riesgo los mayores de 70 años, aquellos con mayor creatinina sérica y los que requerían ventilación invasiva. Los efectos adversos más frecuentes de RDV fueron la **elevación de enzimas hepáticas**, **diarrea**, **rash**, **fracaso renal** e **hipotensión**. El 8% interrumpió el tratamiento con RDV prematuramente.

Las **limitaciones del estudio** son importantes, comenzando por la pobre calidad metodológica de una cohorte sin grupo control. También son destacables el pequeño tamaño de muestra, la breve duración del seguimiento, la ausencia de información sobre carga viral o el desconocimiento acerca de 8 pacientes inicialmente tratados pero sin información adicional. Más allá del interés que suscita el artículo por ser el primero que describe a pacientes infectados de COVID-19 tratados con RDV, seguimos a la espera de resultados con verdadera relevancia a partir de **estudios comparativos adecuadamente diseñados**.

RIESGO DE EVENTOS ADVERSOS CON REMDESIVIR

Al tratarse de un fármaco experimental el perfil de efectos adversos de RVD aún no se conoce en detalle. Se puede afirmar que el **evento adverso** más característico de RDV es la **elevación de enzimas hepáticas ALT y AST**. Es recomendable estimar sus niveles antes de iniciar el tratamiento, así como el estado de la función renal, suspendiendo o no iniciando la administración de RDV si se observa un nivel de AST más de 5 veces el límite superior normal o una tasa de filtrado glomerular <30 mL/min (3).

En lo que respecta a posibles **interacciones con otros fármacos**, hasta el momento no se han identificado importantes contraindicaciones a excepción de la precaución de su uso junto a **otros fármacos con hepatotoxicidad demostrada** (3). En base a su farmacocinética de rápida distribución, metabolismo y excreción, la probabilidad de interacciones clínicamente relevantes parece baja. RDV no provoca alteraciones en el intervalo QTc (8).

CONFLICTO DE INTERESES

El autor declara que no presenta conflicto de intereses en la redacción del presente informe.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mahase E. Covid-19: what treatments are being investigated? *BMJ* 2020;368:m1252 doi: 10.1136/bmj.m1252
2. Tratamientos disponibles para el manejo de la infección respiratoria por SARS-CoV-2. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. 28/03/2020. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-covid%e2%80%91119/tratamientos-disponibles-para-el-manejo-de-la-infeccion-respiratoria-por-sars-cov-2/>
3. EMA – Human Medicines Division. Summary on compassionate use. 03/04/2020. EMA/178637/2020 Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/summary-compassionate-use-remdesivir-gilead_en.pdf
4. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med* (2020). <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06022-5>.
5. Mulangu S, Dodd LE, Davey RT, Jr., Tshiani Mbaya O, Proschan M, Mukadi D, et al. A Randomized, Controlled Trial of Ebola Virus Disease Therapeutics. *NEJM* 2019;381(24):2293-303. doi: 10.1056/NEJMoa1910993.
6. World Health Organization. “Solidarity” clinical trial for COVID-19 treatments. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments>
7. Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. *NEJM* 2020; DOI: 10.1056/NEJMoa2007016
8. Liverpool Drug Interactions Group. Evaluating the drug-drug interaction risk of experimental COVID-19 therapies. 03/04/2020. Disponible en: <http://www.covid19-druginteractions.org/>