

Remdesivir en COVID-19: Análisis de efectividad en vida real

CLARAMUNT GARCÍA R¹, LUCÍA MUÑOZ CID C², ALARCÓN PAYER C³

1Hospital Virgen de Altagracia. Manzanares, Ciudad Real, España.

2Hospital de la Serranía de Ronda. Ronda, España.

3Hospital Virgen de las Nieves. Granada, España.

Fecha de recepción: 5/12/2022 - Fecha de aceptación: 30/12/2022

FIRST ONLINE

RESUMEN

Objetivos: Evaluar la eficacia del remdesivir más tratamiento estándar versus el tratamiento estándar utilizado en la práctica clínica diaria en pacientes hospitalizados con neumonía grave causada por SARS-CoV-2.

Material y métodos: Estudio observacional de cohorte prospectivo en pacientes hospitalizados con PCR positiva al SARS-CoV-2 de abril de 2020 a mayo de 2021 en un hospital de tercer nivel. Se analizaron dos grupos de pacientes, uno tratado con remdesivir más terapia estándar (grupo 1) y el otro con terapia estándar (grupo 2). Variables medidas: tiempo de hospitalización, mortalidad, uso de corticoides, antibióticos, tocilizumab y mejoría de los valores de los parámetros analíticos (GPT, GOT, PCR, Dímero D).

Resultados: Se analizaron 35 pacientes. En el grupo 1 (19 pacientes) la media de edad fue de 59 años. La media de días desde el inicio de los síntomas hasta que eran hospitalizados fue de 4 días. El 88% se recuperaron, siendo el tiempo medio de hospitalización de 16 días. En el grupo 2 (16 pacientes) la media de edad fue de 69 años. La media de días desde el inicio de los síntomas hasta el ingreso fue de 6 días. El 94% de los pacientes del grupo 2 se recuperaron y el tiempo medio de hospitalización de 13 días. **Conclusiones:** No se observaron beneficios clínicos en cuanto al uso de remdesivir más terapia estándar en comparación con el uso de terapia estándar solo.

Palabras clave: **remdesivir, covid-19, hospitalización, eficacia.**

Remdesivir in COVID-19: Real-life effectiveness analysis

SUMMARY:

Objectives: To evaluate the efficacy of remdesivir plus standard treatment versus standard treatment used in daily clinical practice in hospitalized patients with severe pneumonia caused by SARS-CoV-2.

Material and methods: Prospective observational cohort study in hospitalized patients with SARS-CoV-2 positive PCR from April 2020 to May 2021 in a tertiary hospital. Two groups of patients were analyzed, one treated with remdesivir+standard therapy

(group 1) and the other with standard therapy (group 2). Variables measured: hospitalization time, mortality, use of corticosteroids, antibiotics, tocilizumab and improvement in the values of analytical parameters (GPT, GOT, CRP, D-Dimer).

Results: Thirty-five patients were analyzed. In group 1 (19 patients) the mean age was 59 years. The mean number of days from the onset of symptoms until hospitalization was 4 days. Eighty-eight percent recovered,

with a mean hospitalization time of 16 days. In group 2 (16 patients) the mean age was 69 years. The mean number of days from the onset of symptoms to admission was 6 days. Ninety-four percent of patients in group 2 recovered and the mean hospitalization time was 13 days.

Conclusions: No clinical benefits were observed for the use of remdesivir plus standard therapy compared to the use of standard therapy alone.

Keywords: **remdesivir, covid-19, hospitalization, efficacy.**

INTRODUCCIÓN

Los coronavirus son una familia importante de patógenos humanos y animales. A finales del año 2019, se identificó un nuevo coronavirus como agente causante de un brote de neumonía en la ciudad china de Wuhan. Este nuevo virus se propagó rápidamente, lo que resultó en una pandemia mundial. La enfermedad que produce este coronavirus se denomina síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2), aunque también se la conoce como COVID-19¹.

Hasta el 28 de octubre de 2022, se han notificado más de 600 millones de casos de COVID-19 y aproximadamente 6.5 millones de muertes². Es por ello por lo que durante este tiempo se ha hecho especial inversión de tiempo y recursos en investigar qué medicamentos pueden ser eficaces contra este virus. De hecho, el planteamiento óptimo para el tratamiento de la COVID-19 ha ido cambiando desde el inicio de la pandemia hasta el día de hoy. De esta manera, los datos publicados parecen que muestran un beneficio en la mortalidad con dexametasona, así como con tocilizumab o baricitinib y un posible beneficio clínico con remdesivir³.

Remdesivir fue el primer fármaco antiviral cuya aprobación fue recomendada tanto en la Unión Europea como en Estados Unidos para el tratamiento de la COVID-19⁴. Aún así, el papel de éste en esta indicación es controvertido, y todavía está en investigación. De hecho, en noviembre de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) hizo una recomendación condicional inicial sugiriendo no utilizar este fármaco para pacientes con COVID-19, independientemente de la gravedad de la enfermedad. Esta recomendación se fundamenta en los resultados de cuatro ensayos clínicos aleatorizados que estaban disponibles en ese momento, con 7333 participantes hospitalizados por COVID-19³. No obstante, tras la actualización de la guía de la OMS se hace una nueva recomendación para el uso de remdesivir para pacientes con enfermedad no grave pero con alto riesgo de hospitalización³.

Remdesivir es un profármaco de nucleótidos que actúa como análogo del trifosfato de adenosina (ATP) y compite con el sustrato ATP natural para la incorporación en las cadenas de ARN nacientes por la ARN polimerasa dependiente de ARN del SARS-CoV-2⁵. Esta actividad llevó a su uso en pacientes con infección por SARS-CoV-2, en ausencia de cualquier tratamiento eficaz. Sin embargo, la farmacología y farmacocinética de remdesivir dentro de las vías respiratorias y otros órganos infectados de pacientes críticamente enfermos con COVID-19 sigue siendo en gran parte desconocido⁶.

Por todo ello, el objetivo del presente trabajo es evaluar la efectividad de remdesivir versus el tratamiento estándar utilizado en la práctica clínica diaria en pacientes hospitalizados con neumonía grave producida por la COVID-19.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional de cohorte prospectivo en pacientes hospitalizados con COVID-19 desde abril de 2020 hasta marzo de 2021 en un hospital de tercer nivel. Se analizaron dos grupos de pacientes, uno tratado con remdesivir y otro tratado con la terapia estándar utilizada en el hospital. Para evaluar la efectividad de remdesivir frente a terapia estándar se midieron las siguientes variables: sexo, edad,

comorbilidades, tiempo medio de recuperación, duración media de la hospitalización, mortalidad, media de días recibiendo oxígeno, mejoría de los síntomas, utilización de corticoides, tocilizumab y antibióticos, y la normalización de los valores de parámetros analíticos como Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR), niveles de ferritina, dímero D (DD), aclaramiento de creatinina (CLCr), Alanina Aminotransferasa (ALT), Aspartato Aminotransferasa (AST), Lactato Deshidrogenasa (LDH), saturación de oxígeno en ambiente, infiltración pulmonar, disnea e ingresos en UCI (Unidad de Cuidados Intensivos).

Los datos se extrajeron de la historia clínica digital (Diraya®) y del programa de prescripción electrónica (Athos Prisma®), y fueron recogidos en una hoja Excel® de elaboración propia.

RESULTADOS

Se analizaron un total de 35 pacientes hospitalizados con infección SARS-CoV-2 confirmada por PCR. De estos, 19 recibieron como tratamiento Remdesivir (Grupo 1) y 16 recibieron el tratamiento estándar (Grupo 2).

En la siguiente tabla (Tabla 1) vienen recogidas las características basales de ambos grupos.

Tabla 1. Características de los pacientes.

	Remdesivir (n=19)	Estándar (n=16)
Sexo		
Hombre - n (%)	13 (68.4%)	8 (50%)
Mujer - n (%)	6 (31.6%)	8 (50%)
Edad (años)	59 (37-82)	69 (46-90)
Comorbilidades - n (%)		
Cardiovascular	11 (57.9%)	11 (68.8%)
Diabetes Mellitus tipo 2	5 (26.3%)	2 (12.5%)
Respiratoria	6 (31.6%)	6 (37.5%)
Otros	9 (47.4%)	8 (50%)
Sin comorbilidades	1 (5.3%)	2 (12.5%)

En el grupo de remdesivir, la media de días desde el inicio de los síntomas hasta la hospitalización fue de +4 (-2 a +7) días, al igual que desde la PCR positiva hasta el ingreso que fue de +4 (-1 a +6) días. En este grupo, el 94.74% presentaron neumonía bilateral, el 84.2% disnea, el 84.21% infiltración pulmonar. Respecto al tratamiento de soporte, el 84.21% necesitó oxigenoterapia de bajo flujo, el 84.21% recibió corticoides, el 87.50% dexametasona, el 21.05% tocilizumab, el 84.21% cefalosporinas y el 94.74% macrólidos.

En el grupo de tratamiento estándar, la media de días desde el inicio de los síntomas hasta la hospitalización fue de +6 (-6 a +17) días, mientras que desde la PCR positiva hasta el ingreso fue de +4 (0 a +11) días. En este grupo, el 68.75% presentaron neumonía bilateral, el 68.75% disnea y el 81.25% infiltración pulmonar. Respecto a la terapia de soporte, el 87.5% necesitó oxigenoterapia bajo flujo, el 87.50% recibió corticoides, el 93.3% se trató con dexametasona, el 37.50% con tocilizumab, el 93.75% con cefalosporinas y el 75% con macrólidos.

Respecto a los parámetros analíticos, estos están recogidos en las Tablas 2 (parámetros al ingreso en el grupo de remdesivir), 3 (parámetros al ingreso en el grupo de terapia estándar), 4 (parámetros al alta en el grupo de remdesivir) y 5 (parámetros al alta en el grupo de terapia estándar).

De esta manera, en el grupo del remdesivir al ingreso hospitalario el 42% de los pacientes tenían las enzimas hepáticas (AST y ALT) por encima del límite superior de la normalidad (LSN), un 56% presentaba linfopenia, la LDH estaba elevada en el 71% de los casos, el DD en el 50% y la PCR en el 100% de los pacientes. No obstante, al alta el 67% (un 25% más que al ingreso) todavía tenía la ALT elevada aunque tan solo un 27% (un 15% menos que al ingreso) estaba por encima del LSN (Límite Superior de Normalidad). La linfopenia persistía únicamente en el 17% (39% menos que en el ingreso) de los pacientes, la LDH elevada en el 46% (un 25% menos que en el ingreso), el DD en el 47% (3% menor que en el ingreso) y la PCR continuaba elevada en el 59% (41% menos que en el ingreso) de los casos.

Por otra parte, en el grupo que recibió solo la terapia estándar al ingreso hospitalario el 19% de los pacientes tenían AST por encima del LSN y un 50% la ALT, un 44% presentaba linfopenia, la LDH estaba elevada en el 75% de los casos, el DD en el 69% y la PCR en el 88% de los pacientes. No obstante, al alta el 43% (24% más que al ingreso) todavía tenía la ALT elevada aunque tan solo un 17% (33% menos que al ingreso) estaba por encima del LSN. La linfopenia persistía únicamente en el 25% (19% menos que al ingreso) de los pacientes, la LDH elevada en el 56% (19% menos que al ingreso), el DD se mantuvo en el 75% y la PCR continuaba elevada en el 36% (52% menos que al ingreso) de los casos.

En el grupo del remdesivir, después de 5 días de tratamiento con este medicamento la media del % saturación de oxígeno fue de 96%, el 26% requirió UCI, en el 84.21% se produjo una mejoría de los síntomas. El 88% de los pacientes se recuperaron, siendo el tiempo medio de hospitalización de 16 (9-47) días. En el momento de cierre del estudio, 2 pacientes continuaban ingresados.

En el grupo de tratamiento estándar, después de 5 días de tratamiento estándar la media del % saturación de oxígeno fue de 95%, el 35% requirió UCI y se produjo una mejoría de los síntomas en el 86% de los pacientes. El 94% de los pacientes se recuperaron, siendo el tiempo medio de hospitalización fue de 13 (3-29) días.

En el momento de cierre del estudio habían fallecido 4 pacientes, 3 en el grupo del remdesivir y 1 en el grupo de terapia estándar.

Tabla 2. Parámetros analíticos en el grupo remdesivir al ingreso hospitalario.

Paciente	ClCr (ml/min)	ALT (UI/L)	AST (UI/L)	PCR (mg/dL)	Ferritina (ng/mL)	LDH (UI/L)	RL (U/ μ L)	DD (μ g/mL)
1	75	17	52	237.5	-	-	1880	19026
2	81	18	31	71	-	295	720	136
3	>90	20	35	359.2	-	316	790	2090
4	72	13	40	123.3	-	347	800	560
5	81	62	54	46.3	-	-	1.250	377
6	>90	20	25	112.4	-	294	660	596
7	>91	13	23	50.1	263	193	1100	461
8	41	54	74	115.1	-	-	930	3326
9	>90	152	69	59.7	-	204	1680	179
10	>90	44	35	18	-	287	660	292
11	93	82	33	27	331	239	860	577
12	86	42	36	78.4	764	269	850	1320
13	>90	23	44	99.2	-	309	1150	303
14	90	41	39	52.9	-	298	1170	476
15	90	25	31	44.7	-	-	380	615
16	65	120	100	322.4	-	612	1290	1304
17	82	21	18	273.7	-	461	1420	22477
18	>90	68	114	28.3	1012	297	1620	494
19	56	73	83	94.3	-	209	590	206

Tabla 3. Parámetros analíticos en el grupo de terapia estándar al ingreso hospitalario.

Paciente	ClCr (ml/min)	ALT (UI/L)	AST (UI/L)	PCR (mg/dL)	Ferritina (ng/mL)	LDH (UI/L)	RL (U/ μ L)	DD (μ g/mL)
1	80	12	16	17	-	-	1.010	708
2	72	34	44	109.6	-	327	580	684
3	60	35	31	23.3	563	243	930	163
4	52	18	25	50.9	-	290	850	864
5	33	81	63	326.7	-	418	1090	817
6	46	41	52	68.8	-	283	1130	666
7	70	15	22	4.7	-	180	1270	405
8	23	17	44	177.3	-	304	480	882
9	138	54	62	46.3	-	-	1250	377
10	73	20	35	135.8	-	285	1000	2348
11	79	22	32	43.5	315	260	640	1422
12	52	27	52	19.1	754	366	1830	1468
13	92	63	58	93.7	538	246	2040	438
14	46	31	44	0.1	-	-	1640	814
15	66	17	34	264	785	438	790	1454
16	90	18	23	16.8	547	-	630	191
17	82	21	18	273.7	-	461	1420	22477
18	>90	68	114	28.3	1012	297	1620	494
19	56	73	83	94.3	-	209	590	206

ClCr=aclaramiento de creatinina, ALT=alanina aminotransferasa, AST=aspartato aminotransferasa, PCR=reacción en cadena de la polimerasa, LDH=lactato deshidrogenasa, RL= recuento leucocitario, DD= dímero D, "-"=sin datos.

Tabla 4. Parámetros analíticos en el grupo de remdesivir al alta hospitalaria

Paciente	ALT (UI/L)	AST (UI/L)	PCR (mg/dL)	Ferritina (ng/mL)	LDH (UI/L)	RL (U/ μ L)	FG (mL/min/1.73 m ²)	DD (μ g/mL)
1	15	26	1316	3715	-	590	59	34654
2	64	305	145.8	498	438	500	>90	6013
3	34	31	205.5	-	528	1730	>90	7293
4	25	24	51.7	422	396	1.190	>90	497
5	129	56	2.5	1531	253	2.090	>90	764
6	-	-	-	-	-	-	-	-
7	61	43	4	529	152	1300	>90	404
8	12	19	100.2		300	1.040	77	1002
9	107	28	1.3	476	-	2170	89	198
10	219	52	1.6	2817	291	3620	>90	274
11	-	-	1.4	430	215	1140	>90	212
12	121	38	2.2	496	224	1280	>90	1408
13	45	27	6.6	-	-	1770	85	14
14	81	26	9.5	1891	191	2250	>90	6773
15	47	31	10	1288	228	270	>90	133
16	31	22	6.3	570	223	2380	>90	367
17	-	-	-	-	-	8710	>90	-
18	-	-	5	585	-	1040	>90	525
19	64	24	30.8	710.1	226	1720	83	358

ALT=alanina aminotransferasa, AST=aspartato aminotransferasa, PCR=reacción en cadena de la polimerasa, LDH=lactato deshidrogenasa, RL= recuento leucocitario, FG= filtrado glomerular, DD= dímero D, "-"=sin datos.

Tabla 5. Parámetros analíticos en el grupo de terapia estándar al alta hospitalaria

Paciente	ALT (UI/L)	AST (UI/L)	PCR (mg/dL)	Ferritina (ng/mL)	LDH (UI/L)	RL (U/ μ L)	FG (mL/min/1.73 m ²)	DD (μ g/mL)
1	24	-	126	736	-	1030	46	154
2	53	22	5.4	594	219	1.600	-	684
3	-	-	5.1	1108	301	2430	85	348
4	12	14	3.6	145	215	930	>90	796
5	51	31	5.8	244	358	1490	58	578
6	36	32	1.2	-	271	720	59	3552
7	-	-	-	-	-	-	-	-
8	-	-	3.8	215	132	880	70	388
9	129	56	2.5	1531	253	2180	>90	764
10	-	-	-	>2000	-	2040	49	3435
11	90	31	2.3	-	296	1360	>90	1117
12	-	-	0.5	1192	201	2350	64	1122
13	-	-	-	-	-	-	-	-
14	-	-	-	-	-	-	-	-
15	-	-	1.8	491	-	1340	79	6527
16	-	-	-	-	-	-	-	-

ALT=alanina aminotransferasa, AST=aspartato aminotransferasa, PCR=reacción en cadena de la polimerasa, LDH=lactato deshidrogenasa, RL= recuento leucocitario, FG= filtrado glomerular, DD= dímero D, "-"=sin datos.

DISCUSIÓN

En este análisis de pacientes adultos hospitalizados con neumonía grave por COVID-19 en vida real no se observaron beneficios clínicos en cuanto a utilizar remdesivir durante 5 días con o sin medicación concomitante frente a utilizar el tratamiento estándar establecido en la práctica clínica diaria de un hospital de tercer nivel.

Respecto a los resultados obtenidos respecto a la tasa de recuperación, estos no dejan de ser dispares respecto a los obtenidos en otros estudios, como los reflejados en el metaanálisis de Angamo MT, et al.⁷. Según este metaanálisis, el tratamiento con remdesivir se asoció con un aumento estadísticamente significativo del 29% en la tasa de recuperación respecto al grupo control en el día 14 y el tratamiento con remdesivir se asoció a una reducción del 37% de la mediana del tiempo de recuperación en comparación con grupo estándar. Sin embargo, en nuestro estudio la tasa de recuperación fue mayor en el grupo con tratamiento estándar y la media del tiempo de hospitalización para ambos grupos fue similar. No obstante, los resultados obtenidos en cuanto a la necesidad de oxígeno suplementario fueron similares a los de Angamo MT, et al., donde no hubo diferencias entre ambos grupos.

Acorde a los resultados obtenidos en nuestro estudio, podría decirse que remdesivir no tiene un efecto significativo en los pacientes con COVID-19 que están con oxígeno suplementario, como ya concluyó el ensayo Solidarity⁸.

Dado el pequeño número de muertes, no se pueden sacar conclusiones ni comparaciones respecto a otros estudios.

CONCLUSIONES

A pesar de que algunos datos obtenidos podrían ser contradictorios a los de otros estudios publicados, remdesivir podría ser efectivo frente a la infección por COVID-19. Por ello, se necesitan más estudios de investigación para aclarar el efecto beneficioso del tratamiento con remdesivir, especialmente en la reducción de la mortalidad en pacientes con COVID-19.

Conflictos de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. <http://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020> (Accessed on February 12, 2020). no abstract available
2. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [online database]. Geneva: World Health Organization; 2022 (<https://covid19.who.int>, accessed 28 October 2022). Website
3. Therapeutics and COVID-19: living guideline. Guidelines Review Committee, WHO Headquarters (HQ) . World Health Organization. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2022.3>
4. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8965332/pdf/dddt-16-827.pdf>
5. Ficha técnica remdesivir. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1201459002/FT_1201459002.pdf
6. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8325414/pdf/15010_2021_Article_1671.pdf
7. Angamo MT, Mohammed MA, Peterson GM. Efficacy and safety of remdesivir in hospitalised COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Infection* (2022) 50:27–41.
8. WHO Solidarity Trial Consortium. Remdesivir and three other drugs for hospitalised patients with COVID-19: final results of the WHO Solidarity randomised trial and updated meta-analyses. *Lancet*. 2022 May 21;399(10339):1941-1953. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00519-0. Epub 2022 May 2. Erratum in: *Lancet*. 2022 Oct 14;: PMID: 35512728; PMCID: PMC9060606.



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional.