



Remdesivir en el tratamiento de COVID-19

PUNTOS CLAVE

- Remdesivir ha demostrado eficacia contra SARS y MERS en modelos *in vitro*.
- Remdesivir es eficaz en el control de la infección por SARS-CoV-2 en modelos *in vitro*.
- Existen hasta la fecha aproximadamente 6 estudios en ejecución que evalúan la eficacia y seguridad del remdesivir en COVID-19.
- En lugares donde no están disponibles los ensayos clínicos con Remdesivir se ha usado como medicamento de uso compasivo.
- El uso de remdesivir en COVID-19 debe ser considerado experimental en un contexto de investigación biomédica.

ANTECEDENTES

Los coronavirus emergentes (CoV) como el SARS-CoV-2 causan enfermedades graves en humanos y hasta la fecha no existen terapias aprobadas disponibles para su uso¹.

El remdesivir (GS-5734) es un análogo nucleótido que interfiere con la polimerización del ARN del virus. Se desarrolló inicialmente como tratamiento para la enfermedad provocada por el virus del Ébola, pero presenta actividad *in vitro* frente a otros virus, incluyendo los coronavirus². En modelos de experimentación en animales, el remdesivir ha demostrado ser prometedor en contra de una amplia gama de virus de ARN entre ellos el SARS y el MERS³. Un argumento a favor de ello es que SARS-CoV y SARS-CoV-2 comparten un 96% de identidad en la secuencia de su ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp), por lo cual es probable que los medicamentos dirigidos a las proteínas virales RdRp del SARS-CoV sean efectivos para el SARS-CoV-2⁴.

Actualmente remdesivir está sometido a ensayos clínicos en diferentes partes del mundo, en la plataforma del ClinicalTrial.gov se registran hasta la fecha 6 ensayos clínicos en ejecución⁵.

Actualmente no existe un tratamiento específico para el nuevo coronavirus CoV-19.

EDITORIAL

Facultad de Medicina de la PUCE a fin de mejorar la calidad de la atención y la eficiencia de los recursos sanitarios en la pandemia del COVID-19, proporcionará documentos técnicos resumidos de la evidencia, con el objetivo de que el personal de la salud se informe rápidamente y las autoridades sanitarias cuenten con recursos técnicos que faciliten la toma de decisiones en salud pública.

*Equipo de Evaluación de
Tecnologías Sanitarias PUCE*

PREGUNTA

¿Cuál es la eficacia del Remdesivir en el tratamiento de los pacientes con enfermedad grave por COVID-19?

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda de literatura científica en Cochrane Library, Cochrane Systematic Reviews Database, MEDLINE a través de PubMed y ClinicalTrials.gov. A través de la siguiente estrategia de búsqueda (GS-5734) OR (remdesivir) AND (COVID-19)

RESULTADOS

Remdesivir en la actualidad no está aprobado para ninguna indicación a nivel mundial, se encuentra en fase experimental⁶.

Estudios *in vitro*

En el estudio *in vitro* de Wang et al.⁷ se infectaron células (Vero E6) con 2019 n-CoV a una multiplicidad de infección (MOI) de 0,05 (es decir, el número de genomas virales que infecta una célula). El rendimiento del virus se cuantificó a través de la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (qRT-PCR) y la eficacia se evaluó mediante la cuantificación del número de copias virales a nivel celular mediante RT-PCR cuantitativa en tiempo real. Se confirmó la expresión de la nucleoproteína (NP) del virus mediante microscopía por inmunofluorescencia 48 horas después de la infección. En este estudio se reportó que remdesivir funciona en una etapa posterior al ingreso del virus, además el valor EC90 (concentración efectiva semi-máxima) de remdesivir contra 2019-nCoV en las células Vero E6 fue de 1,76 μ M.

El estudio de Sheahan, et al.⁸ evaluó la eficacia del remdesivir para MERS-CoV en ratones y se demostró que tanto en uso profiláctico como terapéutico, el remdesivir mejoró la función pulmonar y redujo la carga viral en patología pulmonar grave.

En el estudio de Wit, et al.⁹ se probó la eficacia del tratamiento profiláctico y terapéutico con remdesivir en modelos de primates no humanos infectados por MERS-CoV. Demostró que el remdesivir administrado 24 horas antes de la inoculación, inhibió la replicación de MERS-CoV en tejidos respiratorios y evitó la formación de lesiones pulmonares. Cuando se administró remdesivir 12 horas posteriores a la inoculación se demostró un beneficio en los signos clínicos, menor replicación en tejidos pulmonares y en la presencia y gravedad de lesiones pulmonares.

En el ensayo de Agostini, et al.¹ se demuestra que remdesivir inhibe el virus de la hepatitis murina con valores de concentración efectivos similares al 50% (CE50). Esta investigación *in vitro*, demuestra que GS-5734 dispone de alta actividad contra coronavirus (CoVs) y que tiene una alta barrera genética; interfiriendo con la exoribonucleasa nsp14 de los coronavirus; lo que respalda a remdesivir como una terapia de amplio espectro para proteger contra CoV.

En el estudio de Warren, et al.¹⁰ se encontró que en monos rhesus, remdesivir tiene acción contra ébola, filovirus, arenavirus, y coronavirus; lo que sugiere que podría tener un uso médico más amplio. Después de una inyección intravenosa, tiene niveles en células mononucleares de sangre periférica de 14 horas de vida media y una distribución para la replicación viral que incluye testículos, ojos y cerebro.

En el estudio de Abdo, et al.¹¹ fue un estudio de acoplamiento molecular, en que la ARN polimerasa dependiente de ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp) del coronavirus recién emergido se modela, valida y luego se usa, utilizando diferentes fármacos anti-polimerasa. Los resultados encontrados sugieren la efectividad de ribavirina, remdesivir, sofosbuvir, galidesivir y tenofovir como fármacos potentes contra el SARS-CoV-2, ya que se unen estrechamente a su ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp).

Finalmente en el estudio de Smith, et al.¹² remdesivir ha demostrado *in vitro* la capacidad para inhibir la replicación de un beta-coronavirus animal, interfiriendo con la RpRd a pesar de la presencia de la exoribonucleasa. Parece evidente que remdesivir posee elevada capacidad para inhibir de forma directa y eficiente la replicación del ARN de la mayoría de coronavirus, incluyendo probablemente el nuevo SARS-CoV2.

Uso compasivo

Según la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria (ARCSA) define como uso compasivo de medicamentos a: "la dispensación, por motivos compasivos, de un medicamento que contiene una nueva sustancia activa aún no aprobada en el país o de un medicamento cuyo solicitante demuestra que el mismo constituye una innovación significativa desde el punto de vista terapéutico, científico o técnico, a un grupo de pacientes que padecen una enfermedad crónica o gravemente debilitadora o que se considera pone en peligro su vida y que no pueden ser tratados satisfactoriamente con un medicamento autorizado. El medicamento de que se trate deberá estar en proceso para obtener el registro sanitario, o bien deberá estar siendo sometido a ensayos clínicos"¹³.

Remdesivir se ha administrado como medicamento de uso compasivo en lugares donde los ensayos clínicos no son disponibles. Sin embargo debido a la gran demanda por el medicamento, el fabricante ha realizado excepciones para pacientes con enfermedades graves, mujeres embarazadas y niños¹⁴.

Uso Experimental

Hasta la fecha se registran 6 estudios experimentales en la plataforma de ClinicalTrials.gov⁵ para evaluar la eficacia y seguridad del remdesivir para COVID 19, a continuación una descripción de los mismos:

Estudio	Etapas	N. de pacientes	Fase	Fecha estimada de finalización	Número de Registro
A Multicenter, Adaptive, Randomized Blinded Controlled Trial of the Safety and Efficacy of Investigational Therapeutics for the Treatment of COVID-19 in Hospitalized Adults	Reclutando	440	3	Abril 2023	NCT04302766
Multi-centre, Adaptive, Randomized Trial of the Safety and Efficacy of Treatments of COVID-19 in Hospitalized Adults	Reclutando	3100	3	Marzo 2023	NCT04315948
Adverse Events Related to Treatments Used Against Coronavirus Disease 2019	Reclutando	1000	Observacional	Enero 2023	NCT04314817
A Phase 3 Randomized Study to Evaluate the Safety and Antiviral Activity of Remdesivir (GS-5734™) in Participants With Severe COVID-19	Reclutando	400	3	Mayo 2020	NCT04292899
A Phase 3 Randomized Study to Evaluate the Safety and Antiviral Activity of Remdesivir (GS-5734™) in Participants With Moderate COVID-19 Compared to Standard of Care Treatment	Reclutando	600	3	Marzo 2020	NCT04292730
The (Norwegian) NOR Solidarity Multicenter Trial on the Efficacy of Different Anti-viral Drugs in SARS-CoV-2 Infected Patients	Aún no está reclutando	700	2 y 3	Agosto 2020	NCT04321616

CONCLUSIONES

El uso de remdesivir en la actualidad no está aprobado para ninguna indicación a nivel mundial, y se está utilizando como tratamiento experimental o de uso compasivo para SARS-CoV-2.

En estudios *in vitro* remdesivir ha demostrado eficacia contra SARS y MERS, incluyendo SARS-CoV-2; sin embargo, aún no hay resultados de estudios clínicos en humanos que avalen su uso.

El uso de remdesivir en el tratamiento de enfermedad por COVID-19 debe ser considerado experimental, bajo investigación clínica cumpliendo las normas bioéticas establecidas y no como protocolo estandarizado de manejo.

REFERENCIAS

1. Agostini ML, Andres EL, Sims AC, et al. *Coronavirus susceptibility to the antiviral remdesivir (GS-5734) is mediated by the viral polymerase and the proofreading exoribonuclease*. MBio. 2018;9(2). doi:10.1128/mBio.00221-18
2. Mulangu S, Dodd LE, Davey RT, et al. *A Randomized, Controlled Trial of Ebola Virus Disease Therapeutics*. N Engl J Med. 2019;381(24):2293-2303. doi:10.1056/NEJMoa1910993
3. Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, et al. *Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses*. Sci Transl Med. 2017;9(396). doi:10.1126/scitranslmed.aal3653
4. Ko WC, Rolain JM, Lee NY, et al. *Arguments in favour of remdesivir for treating SARS-CoV-2 infections*. Int J Antimicrob Agents. 2020. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105933
5. ClinicalTrials.gov. *Remdesivir*. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=remdesivir&term=&cntry=&state=&city=&dist=#wrapper>. Published 2020. Accessed April 3, 2020.
6. *Remdesivir could be a potential treatment of Covid-19*. <https://www.clinicaltrialsarena.com/projects/remdesivir/>. Accessed April 4, 2020.
7. Wang M, Cao R, Zhang L, et al. *Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro*. Cell Res. 2020;30(3):269-271. doi:10.1038/s41422-020-0282-0
8. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, et al. *Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV*. Nat Commun. 2020;11(1):222. doi:10.1038/s41467-019-13940-6
9. de Wit E, Feldmann F, Cronin J, et al. *Prophylactic and therapeutic remdesivir (GS-5734) treatment in the rhesus macaque model of MERS-CoV infection*. Proc Natl Acad Sci. February 2020:201922083. doi:10.1073/pnas.1922083117
10. 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(7594):381-385. doi:10.1038/nature17180
11. Elfiky AA. *Ribavirin, Remdesivir, Sofosbuvir, Galidesivir, and Tenofovir against SARS-CoV-2 RNA dependent RNA polymerase (RdRp): A molecular docking study*. Life Sci. March 2020:117592. doi:10.1016/j.lfs.2020.117592
12. Smith EC, Blanc H, Vignuzzi M, Denison MR. *Coronaviruses Lacking Exoribonuclease Activity Are Susceptible to Lethal Mutagenesis: Evidence for Proofreading and Potential Therapeutics*. PLoS Pathog. 2013;9(8):e1003565. doi:10.1371/journal.ppat.1003565
13. Agencia Nacional de Regulación Control y Vigilancia Sanitaria - ARCSA. *INSTRUCTIVO EXTERNO SUPERVISIÓN DE DESTRUCCIÓN Y ELIMINACIÓN DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS EN INVESTIGACIÓN*; 2017.
14. *Emergency Access to Remdesivir Outside of Clinical Trials*. <https://www.gilead.com/purpose/advancing-global-health/covid-19/emergency-access-to-remdesivir-outside-of-clinical-trials>. Accessed April 3, 2020.

ELABORACIÓN

Dra. Ruth Jimbo, Médico Familiar, Magíster en Economía de la Salud y del Medicamento, Dr. Xavier Sánchez, Médico Familiar, Magíster en Economía de la Salud y del Medicamento.

REVISIÓN

Dra. Rosa Terán Terán. Médica Internista, Magíster en Docencia e Investigación Universitaria, MsC. Andrea Manzano. Ingeniera Biotecnóloga.

CONTACTO

Dra. Ruth Jimbo
rejimbo@puce.edu.ec