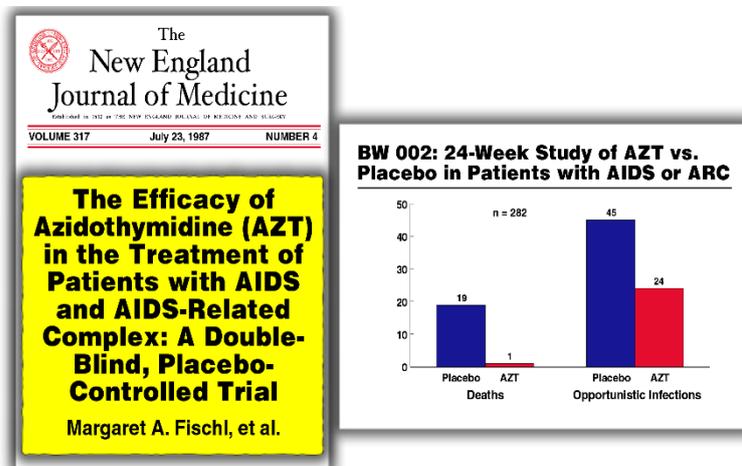


¿Remdesivir realmente disminuye la mortalidad en todos los pacientes infectados por SARS-CoV-2?

En los inicios de la década de los 80 tuvimos la explosión de una gran pandemia que causó muchas muertes, al igual que lo ocurre con el COVID-19, esta pandemia estaba causada por un virus, el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), curiosamente ambos son RNA-virus, si bien tienen algunas diferencias. Aunque actualmente no podemos afirmar que hemos podido curar a las personas que están infectadas por el VIH (con excepción de casos aislados reportados en la literatura), podemos decir que hemos aprendido a controlar este virus y hacer que los pacientes infectados por el VIH vivan prácticamente como una persona que no lo está.

Los primeros pasos para aprender a controlar la replicación del VIH se dieron con la administración de un medicamento que se usaba como antineoplásico, el AZT, en efecto este es un ejemplo maravilloso y exitoso de “repurposing” (utilización de un fármaco para una indicación distinta para la que ha sido diseñado). En julio de 1987 Margaret A. Fischl, et al¹ reportaban en The New England Journal of Medicine unos datos esperanzadores para los pacientes infectados por el VIH, la administración del AZT demostraba ser superior al placebo de forma estadísticamente significativa en la disminución de la mortalidad y enfermedades oportunistas en los pacientes VIH positivos, lograba pues demostrar su eficacia en dos “endpoints” duros (mortalidad y enfermedades oportunistas) a la semana 24 de su administración.

Fig.1 Primera publicación en NEJM mostrando la eficacia en la disminución de la mortalidad y enfermedades oportunistas en los pacientes infectados por el VIH.



Por lo tanto se podía dar un **mensaje contundente, tomar AZT te ayudaba a vivir más sin ninguna duda**, aunque más tarde se demostrara que el virus era capaz de generar resistencias a este fármaco administrado en monoterapia, si bien esta no era una buena noticia, se abrió una puerta para lo que llegaría en el 1996, la era del Tratamiento Antirretroviral de Gran Actividad (TARGA o HAART por sus siglas en inglés) que demostraba que administrar tres fármacos juntos ayudaba a controlar la replicación del VIH de forma duradera. Se lograba pues dejar atrás lo que se conoció como la era de los “Dark Ages” para los pacientes VIH+, estos datos serían comunicados en la XI conferencia internacional del SIDA de 1996, posteriormente Hammer et al², publicaban estos resultados nuevamente en The New England Journal of Medicine en septiembre de 1997, curiosamente 10 años más tarde que el reporte de Fischl en la misma revista.

Fig 2. “los últimos momentos de David Kirby” foto de Therese Fare (1990). Afiche de la XI conferencia internacional del SIDA en Vancouver- Canadá y publicación de Hammer et al en NEJM.



The New England
Journal of Medicine

© Copyright, 1997, by the Massachusetts Medical Society

VOLUME 337

SEPTEMBER 11, 1997

NUMBER 11



A CONTROLLED TRIAL OF TWO NUCLEOSIDE ANALOGUES PLUS INDINAVIR
IN PERSONS WITH HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS INFECTION
AND CD4 CELL COUNTS OF 200 PER CUBIC MILLIMETER OR LESS

SCOTT M. HAMMER, M.D., KATHLEEN E. SQUIRES, M.D., MICHAEL D. HUGHES, PH.D., JANET M. GRIMES, M.S.,
LISA M. DEMETER, M.D., JUDITH S. CURRIER, M.D., JOSEPH J. ERON, JR., M.D., JUDITH E. FEINBERG, M.D.,
HENRY H. BALFOUR, JR., M.D., LAWRENCE R. DEYTON, M.D., JEFFREY A. CHODAKEWITZ, M.D.,
AND MARGARET A. FISCHL, M.D., FOR THE AIDS CLINICAL TRIALS GROUP 320 STUDY TEAM*

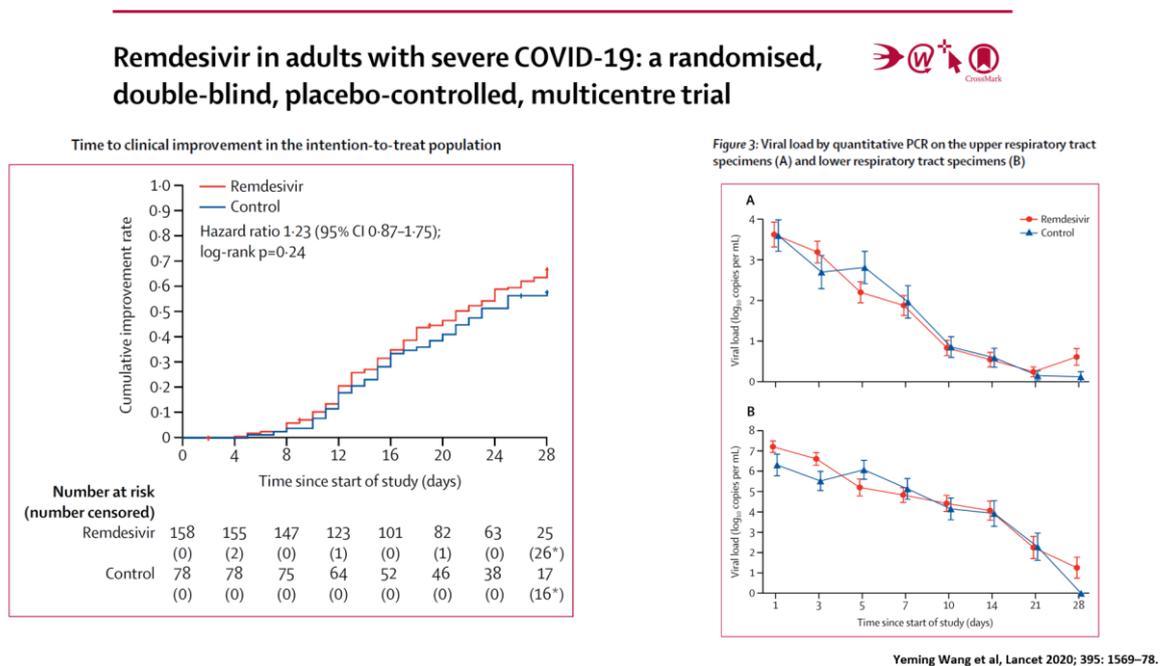
“The Dark Ages en tiempos de COVID-19 para la humanidad en el 2020? EL curioso caso del Remdesivir.

Con todo lo que hemos aprendido del tratamiento de los virus gracias a las enseñanzas que nos ha dejado el VIH, la pregunta que nos tendríamos que hacer es, ¿en este momento estamos en esta época oscura para el tratamiento del COVID-9?, ¿podemos afirmar que contamos con un fármaco que actúe inhibiendo la replicación del virus y que demuestre de **forma contundente** una disminución de la mortalidad en todos los grupos de pacientes a los que se les administra?.

Remdesivir (GS-5734), es un análogo de los nucleósidos que inicialmente fue diseñado para tratar infecciones virales graves como el Ébola y que tiene también efectos inhibitorios invitro sobre el SARS-CoV- 2, tanto en modelos animales y humanos. Con esta base teórica no se podía evitar emplearlo en los pacientes infectados por el SARS-CoV-2, dada la urgencia epidemiológica

que estaba sufriendo el mundo entero. Necesitábamos igualmente demostrar su eficacia en la práctica clínica con el máximo nivel de evidencia requerido, ósea un ensayo clínico prospectivo, aleatorizado doble ciego que lo compare con placebo. Pues bien, Yeming Wang et al³, llevaron a cabo un ensayo clínico multicéntrico (10 hospitales en Hubei, China.) con estas características, los resultados de este ensayo clínico se publicaban en The Lancet el 29 de abril de 2020, en este artículo concluían que no existía ninguna diferencia estadísticamente significativa para afirmar que el Remdesivir era superior al placebo en la mejoría clínica de los pacientes hospitalizados, tampoco tenía ningún efecto benéfico en la caída de la carga viral en los pacientes a los que se les administraba el medicamento, por lo tanto, efecto NULO comparado con placebo tanto en la mejoría clínica como en la caída de la carga viral del SARS-CoV-2.

Fig. 3 Resultados estudio de Yeming Wang et al en The Lancet.



Tras publicarse estos resultados, el mismo día por la tarde (29/04/2020), se hacían públicos datos preliminares de otro ensayo clínico (ACTT-1) patrocinado por la NIH (National Institutes of Health) americana en el que se evaluaba el Remdesivir vs placebo, este ensayo clínico había empezado el 21 de febrero de 2020 y tenía planeado analizar al último paciente reclutado el 21 de mayo del mismo año (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04280705>), pero curiosamente deciden dar datos preliminares tres semanas antes de lo previsto, justo el mismo día en el que Yeming Wang publicaba los resultados de su estudio en The Lancet y en el que concluían un efecto benéfico NULO del Remdesivir en el curso clínico de los pacientes infectados por el SARS-CoV-2. Esta premura por anunciar resultados puede justificarse por la **calidad y relevancia de los datos**, esperábamos que nos informaran que el Remdesivir disminuía de forma estadísticamente significativa la mortalidad en todos los pacientes a los que se les administraba el medicamento, pero este no era el caso, **la mortalidad global de los pacientes que tomaban Remdesivir era del 8.0% versus 11.6% para los de la rama del placebo con una p=0.059, por lo tanto a nivel global Remdesivir NO disminuía la mortalidad de los pacientes**, pero en esta apresurada conferencia de prensa daban la “buena” noticia en sentido de una recuperación significativamente (**p<0.001**) más rápida (11 vs 15 días) a favor de los que tomaban el Remdesivir, simplificando la manera de expresar estos resultados, podríamos decir; *“oiga, en general le podemos decir que si está infectado por el SARS-CoV-2 y le administramos Remdesivir,*

no tiene más posibilidades de vivir si tiene una complicación grave y necesita ventilación mecánica invasiva o no, pero la buena noticia es que va a estar hospitalizado 4 días menos que si no se lo administráramos, **pero menor probabilidad de morir, NO**".

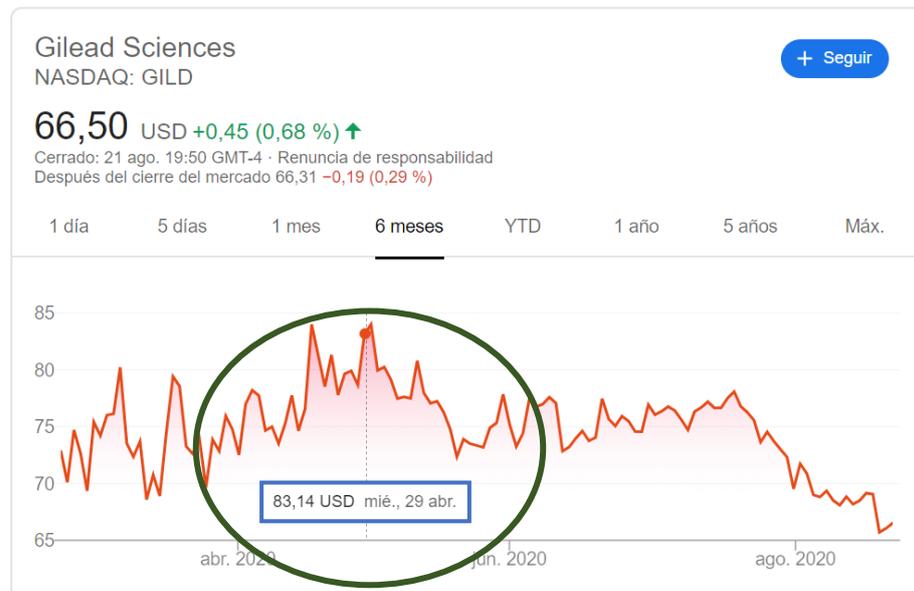
Hay por lo menos dos cosas que son realmente asombrosas de la manera en la que comunicaron estos resultados; la primera, darlos por un medio de comunicación no científico. En los casi diez años que me dedico a la investigación, no recuerdo haber visto esta manera de comunicar los resultados de un ensayo clínico; por medios de comunicación distintos (televisión, redes sociales, etc.) a una revista científica, creo que esta imagen del respetado Dr. Fauci junto a un presidente americano que no lo es tanto, comunicando los resultados preliminares del ACTT-1 pasaran a la historia como un ejemplo a no repetir.

Fig 4. Tweet de la cadena NBC News, conferencia de prensa Dr. Fauci



¿El segundo punto que llama la atención, realmente había urgencia por anunciar que el Remdesivir era superior al placebo para acortar el tiempo de recuperación de los pacientes? ¿este dato era lo suficientemente relevante para montar toda esta maquinaria mediática?, es por lo menos llamativa la manera en la que decidieron comunicar estos datos, finalmente no se daba una noticia que todo el mundo esperaba, **NO tenemos un medicamento que tenga la suficiente potencia para demostrar que disminuye la mortalidad de forma significativa cuando se los administra en todos los pacientes infectados por el SARS-CoV-2**. Pero esta noticia si tuvo un efecto muy saludable en las acciones de Gilead, que llegaron a máximos en el año 2020.

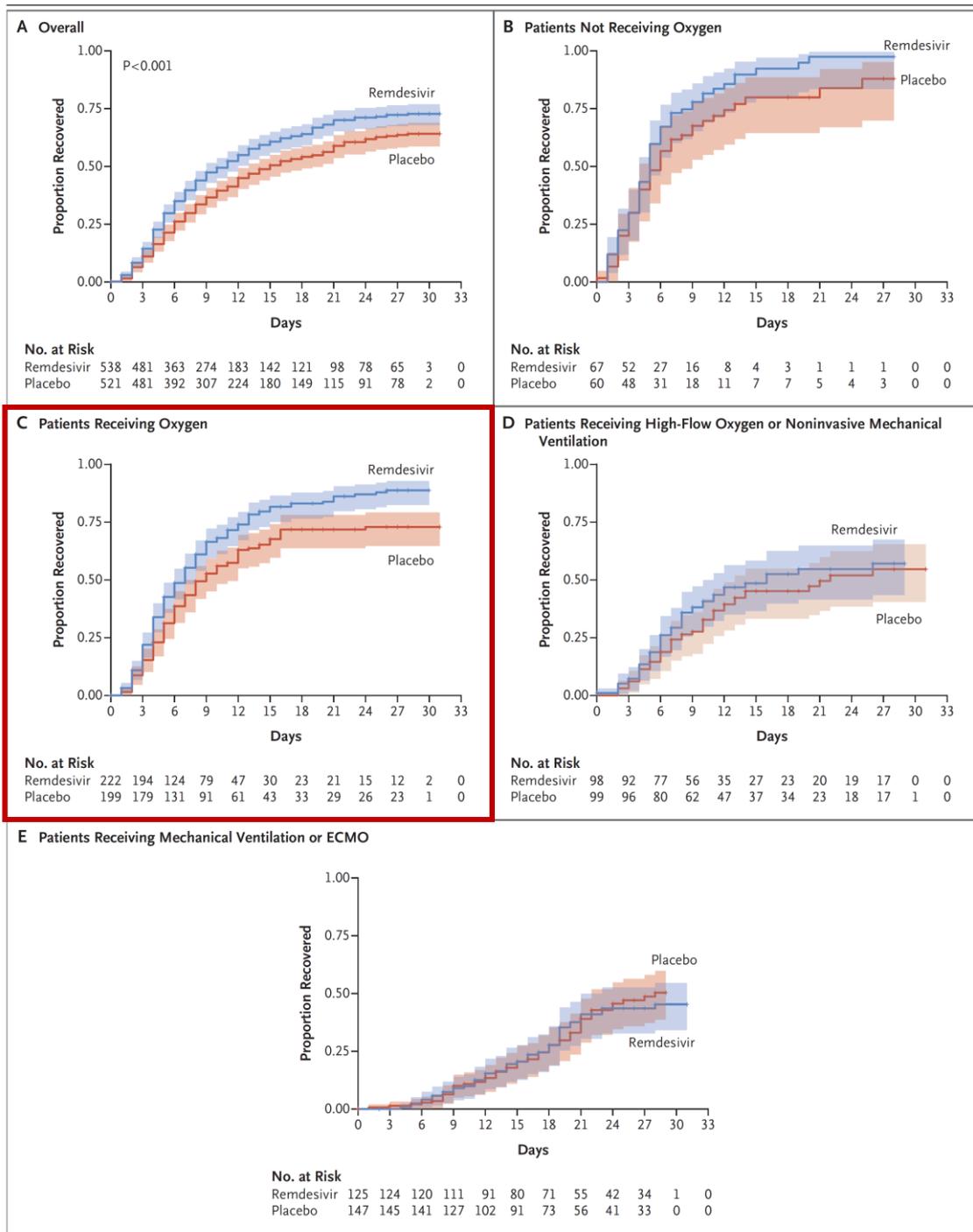
Fig. 4 Cotización de las acciones de Gilead el 29 de abril, dentro de los niveles más altos en el semestre.



¿Cuál es el verdadero impacto del Remdesivir en la supervivencia de los pacientes infectados por SARS-CoV-2?

Algunos colegas que se dedican a tratar enfermedades infecciosas han venido a equiparar la acción del Remdesivir contra el SARS-CoV-2 a lo que fue el AZT con el VIH a mediados de los años 80, creo que esta comparación no es correcta, de hecho Remdesivir no logró mostrar ningún impacto estadísticamente significativo en la supervivencia en la **totalidad** de los pacientes tratados con este fármaco en el estudio ACTT-1, estos datos ya eran adelantados por el mismo Dr. Fauci en esta gran conferencia de prensa del 29 de abril como lo explicamos anteriormente. Casi un mes más tarde, el 22 de mayo de 2020 se publicaría la totalidad de los resultados del ACTT-1 en The New England Journal of Medicine, en este artículo se detallan un poco más los datos de lo que a todo el mundo le interesa en este momento, **el impacto en la mortalidad**. Cuando analizan los datos en los subgrupos de pacientes que participan en el estudio, concluyen un impacto positivo del Remdesivir en la supervivencia de un grupo especial de pacientes y estos eran aquellos que necesitaban oxigenoterapia (fig 5 panel C), pero no en los pacientes graves que requerían soporte ventilatorio, sea mediante ventilación mecánica no invasiva, altos flujos de oxígeno o mediante intubación orotraqueal, más aun desconcertante, los pacientes sin síntomas de gravedad (que no requerían oxígeno) tampoco tenían más supervivencia si se trataban con Remdesivir comparado con placebo⁴.

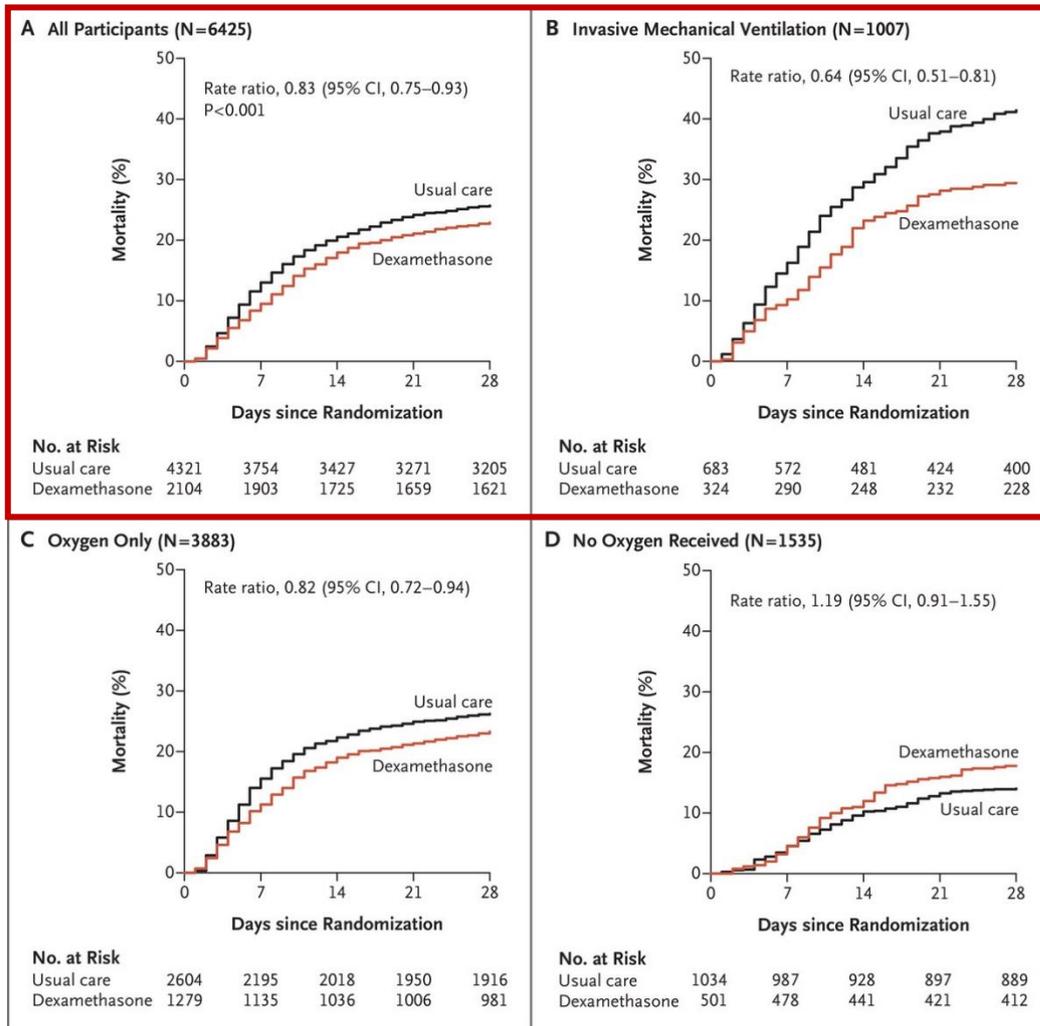
Fig. 5 Curvas de mortalidad estudio ACTT-1 publicadas en NEJM



En resumen, si somos realmente estrictos, solo tendríamos que administrar Remdesivir a las personas que requieren oxígeno, como vemos en la imagen, las curvas se separan solo en este grupo de pacientes. Es llamativo que el fármaco no tenga ningún efecto en el resto de los pacientes o por lo menos en los extremos de los casos, que serían los que están muy graves y los que tienen pocos síntomas. Por lo tanto, creo que no tenemos ninguna razón para llamar al Remdesivir el AZT del Covid-19, por que no lo es. **El Remdesivir no ha demostrado disminuir la mortalidad de forma global en todos los pacientes a los que se les administra este fármaco.**

Estos datos son reforzados con otro artículo publicado por Spinner⁵ en JAMA el 21 de agosto de 2020 y en el que curiosamente el autor referente o “corresponding author” es Diana M. Brainard que trabaja para Gilead, la farmacéutica dueña de la patente del Remdesivir. Pues bien, en este artículo evalúan el impacto de la administración de 5 o 10 días de Remdesivir vs el tratamiento estándar en la evolución del estatus clínico de los pacientes con una infección leve por Covid-19 al día 11. La introducción de este artículo está plagada de mensajes que no son del todo correctos, el primer mensaje que nos envían; “Remdesivir ha demostrado un beneficio clínico en los pacientes con enfermedad severa por Covid-19”, **el beneficio que buscamos los médicos que tratamos a nuestros pacientes con una neumonía grave por Covid-19 es que no se mueran y esto NO ha sido demostrado por el Remdesivir**, en este artículo concluyen un impacto positivo de la administración de Remdesivir durante 5 días en los distintos niveles de estatus clínicos (predefinidos según una puntuación) de los pacientes al día 11 del curso de la enfermedad, pero nuevamente no hay ninguna diferencia en la mortalidad de los pacientes que reciben Remdesivir durante 5 o 10 días vs placebo, no hay ningún impacto en lo más nos importa a los médicos que tratamos a estos pacientes, disminución de la mortalidad, los pacientes mueren globalmente en los mismos porcentajes, se les administre o no Remdesivir. Lo llamativo de este artículo es que los mismos autores concluyen, que el impacto en la práctica clínica de esta mejoría del estatus es incierto, pero el mensaje de un supuesto beneficio del Remdesivir en los pacientes con una enfermedad leve por Covid-19 ha pasado como positivo para el fármaco si no somos un poco críticos al momento de leer este artículo. Este no es el único artículo que intenta pasar mensajes sobre valorados del Remdesivir en la práctica clínica, en un editorial publicada en NEJM, Lane C y Fauci A⁶ hacen un análisis de los resultados publicados por el grupo colaborativo inglés RECOVERY y el efecto protector de la Dexametasona en la disminución global de la mortalidad de los pacientes con una neumonía por Covid-19, en general se vio una diferencia estadísticamente significativa en la mortalidad de los pacientes a los que se les administraba Dexametasona (482/2104 pacientes: 22,9%) vs el tratamiento habitual (1110/4321 pacientes: 25,7%) a los 28 días de ser aleatorizados a uno u otro tratamiento (ratio ajustado por la edad, 0.83; 95% intervalo de confianza [IC], 0.75 a 0.93; P<0.001), por lo tanto se puede afirmar que el administrar Dexametasona disminuye la mortalidad de los pacientes con una neumonía por Covid-19 de forma global, estos datos son más potentes si analizamos los distintos subgrupos de pacientes (Fig. 6 a y b) y vemos que la diferencia de la mortalidad es mucho más amplia en los pacientes que requieren ventilación mecánica invasiva (29.3% vs. 41.4%; rate ratio, 0.64; 95% IC, 0.51 to 0.81), este efecto benéfico de la Dexametasona disminuye pero sigue siendo estadísticamente favorable a este fármaco en los pacientes que requieren oxigenoterapia sin ventilación mecánica invasiva y desaparece como era de esperar en los pacientes con una neumonía que no requiere oxigenoterapia⁷. El error del editorial de Lane y Fauci sobre estos resultados, está en equiparar el efecto de la Dexametasona y Remdesivir sobre la mortalidad de los pacientes con una neumonía por Covid-19, ponerlos al mismo nivel es una observación totalmente sesgada ya que la Dexametasona ha demostrado potente efecto benéfico en la disminución de la mortalidad global de los pacientes al contrario del Remdesivir.

Fig 6 Curvas de mortalidad global y por subgrupos de pacientes tratados con Dexametasona en el RECOVERY trial (NEJM)



Necesidad de datos y análisis independientes para una práctica clínica y prescripción farmacológica ética.

En el momento actual el mundo está enfrentando una crisis sin precedentes causada por un virus, los médicos que nos dedicamos a tratar a los pacientes con patologías infecciosas, en este caso específicamente la infección por Covid-19, necesitamos información que salga de estudios con el máximo nivel de evidencia y que sobre todo sean independientes. Creo que el ejemplo del grupo colaborativo RECOVERY es un ejemplo magnifico de cómo se puede generar evidencia sobre distintas estrategias de tratamiento para el Covid-19 con el máximo rigor y mínima contaminación por probables conflictos de intereses relacionados con la industria farmacéutica. En el otro extremo tenemos los datos publicados de ensayos clínicos, en los que los autores de referencia están ligados con la farmacéutica dueña de la patente de los fármacos utilizados en los mismos, como es el caso del Remdesivir y Gilead, si bien no ponemos en duda la veracidad de los resultados publicados, pero sí creemos que la interpretación de los mismos no son del

todo neutros, ya que tenderán a sacar algún aspecto positivo del fármaco aunque este no tenga en los absoluto ningún impacto en la práctica clínica habitual. El Caso del Remdesivir, un fármaco por el que se tiene que pagar algo más de 3.000 dólares americanos por 5 días de tratamiento (su producción tiene un coste de 10 dólares americanos) es un ejemplo de este probable sesgo en el momento de analizar y transmitir los resultados de cualquier ensayo clínico patrocinado por la farmacéutica dueña de la patente.



Conflictos de Intereses:

Boris Revollo MD, PhD. Es médico especialista en Medicina Interna y Enfermedades Infecciosas por la Universidad Autónoma de Barcelona (UAB), trabaja en el servicio de Infectología del Hospital Universitario Germans Trias i Pujol de Barcelona y la fundación Lucha contra el Sida y Enfermedades Infecciosas de Barcelona, es además Doctor en Medicina por la misma UAB. Desde hace 10 años se dedica a la investigación en el campo de la virología clínica, especialmente VIH y papiloma virus humano (VPH), ha sido co-investigador en distintos ensayos clínicos patrocinados por la industria farmacéutica (Gilead, ViiV, MSD, Janssen), ha recibido honorarios por conferencias relacionadas con la industria farmacéutica (Gilead, ViiV, Janssen), ha recibido

financiamiento de la UAB y cosméticos MAC para desarrollar ensayos clínicos en colaboración con el Hospital Carmelo de Chokwé de Mozambique. Ningunos de estos aspectos han interferido en los expresado en el presente artículo.

Referencias

1. Fischl, M. A. *et al.* The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-controlled trial. *N. Engl. J. Med.* **317**, 185–91 (1987).
2. Hammer, S. M. *et al.* A Controlled Trial of Two Nucleoside Analogues plus Indinavir in Persons with Human Immunodeficiency Virus Infection and CD4 Cell Counts of 200 per Cubic Millimeter or Less. *N. Engl. J. Med.* **337**, 725–733 (1997).
3. Wang, Y. *et al.* Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* **395**, 1569–1578 (2020).
4. Beigel, J. H. *et al.* Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Preliminary Report. *N. Engl. J. Med.* 1–12 (2020) doi:10.1056/nejmoa2007764.
5. Spinner, C. D. *et al.* Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19 A Randomized Clinical Trial. **94404**, (2020).
6. Lane, H. C. & Fauci, A. Research in the Context of a Pandemic. *N. Engl. J. Med.* 1–2 (2020) doi:10.1056/NEJMe2024638.
7. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 — Preliminary Report. *N. Engl. J. Med.* 1–11 (2020) doi:10.1056/nejmoa2021436.