

## **Remdesivir. Alternativa para el tratamiento contra el SARS-CoV-2.**

### **Participantes:**

Eufracio Soto Ariadna Rocío (eufracios.ariadnar.p8@gmail.com)

Luna Domínguez Cassandra (lunad.cassandra.p8@gmail.com)

Ruiz Padilla Vanessa Yarazet (ruizp.vanessay.p8@gmail.com)

**Grado escolar:** 5° año

### **Asesores:**

Briseño Miranda César (cesar.briseno@enp.unam.mx)

Caballero Martínez Laura Jannet (laura.caballero@enp.unam.mx)

Sánchez Mendoza Celia (celia.sanchez@enp.unam.mx)

### **Resumen:**

El síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus 2 (SARS-CoV-2), se identificó por primera vez en diciembre de 2019 en Wuhan-China, este es el causante de la enfermedad respiratoria denominada la COVID-19. En ausencia de un tratamiento eficaz para la infección por SARS-CoV-2, se ha probado el remdesivir, un fármaco antiviral que perturba la replicación viral. Aunque el año pasado fue aceptado por la FDA, su uso no es oficial en muchos países. Dada la relevancia a nivel mundial de la enfermedad COVID-19, su impacto en los sistemas sanitarios de nuestro país y la gran cantidad de información que circula en medios y redes sociales es que en este trabajo se realizó una investigación para analizar la eficacia y el modo de acción del remdesivir para contar con la información necesaria y así argumentar si puede emplearse como tratamiento contra el SARS-CoV-2.

**Palabras clave:** remdesivir, fármaco antiviral, SARS-CoV-2, COVID-19, tratamiento, pandemia.

## **Introducción**

En diciembre de 2019, en Wuhan, provincia de Hubei-China, se alertó sobre la presencia de un brote epidémico de una nueva enfermedad respiratoria grave, rápidamente se identificó el agente: un nuevo coronavirus, inicialmente llamado nCoV-19. El 30 de enero de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la alerta sanitaria internacional y la República Popular China redobló esfuerzos para contener la epidemia con estrictas medidas sanitarias, incluida la cuarentena de la ciudad.

Finalmente se denominó la enfermedad producida por Coronavirus 2019 (COVID-19), y al nuevo betacoronavirus como virus del SARS tipo 2 (SARS-CoV-2), debido a su semejanza clínica, epidemiológica y microbiológica con el anterior agente del SARS (SARS-CoV). La transmisión de este es de persona a persona, principalmente vía respiratoria por gotitas de secreción. Ante el posible contagio antes del inicio de los síntomas, presagiaron su difícil contención y rápida diseminación a gran escala (OMS, 2020).

El 22 de octubre de 2020 la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU. (FDA, por sus siglas en inglés) aprobó el medicamento antiviral Veklury® (remdesivir) para el tratamiento de la COVID-19.

Los resultados preliminares de ensayos controlados más amplios sugieren que puede acortar el tiempo de recuperación de los pacientes y tener un beneficio en la reducción de la mortalidad (Moriano, 2020).

El objetivo del estudio que se presenta a continuación es analizar la eficacia y el modo de acción del remdesivir en pacientes con COVID-19.

## **Marco teórico**

### **I. SARS-CoV-2**

El SARS-CoV-2 es un beta-coronavirus envuelto, este contiene un ARN de cadena sencilla, de sentido positivo que pertenece al subgénero sarbecovirus y a la subfamilia Orthocoronavirinae. Se les llama coronavirus por la corona de puntas alrededor del virus.

### **II. Virus de RNA**

El virus con genoma RNA puede ser mono o bicatenario, lineal o circular y de distintos tamaños. Algunos pueden presentar su genoma segmentado. Los genomas monocatenarios

pueden ser de sentido positivo (si su secuencia es homóloga al RNA viral) o de sentido negativo (si su secuencia es complementaria al RNA viral).

Los genomas de RNA de sentido positivo son traducidos directamente por la célula hospedera, por lo que son infecciosos. Por el contrario, los virus con genoma RNA sentido negativo incluyen en su cápside una enzima RNA polimerasa, dependiente de su RNA. Debido a la fragilidad de este, los genomas de los virus RNA suelen ser más pequeños que los de los virus DNA, sin embargo, el SARS-CoV-2 es de los que tienen un genoma más grande que la gran mayoría de virus, teniendo una tasa de mutación muy alta (Piña-Sánchez *et al*, 2020).

El virus SARS-CoV-2 es un virus monocatenario envuelto ya que gracias a su RNA mensajero llega con ventaja a la célula y puede ser traducido directamente. La secuenciación completa de su genoma ha permitido clasificarlo en el género Betacoronavirus, de la subfamilia Coronavirinae. La glicoproteína S viral es un objetivo clave para el desarrollo de vacunas, de blancos terapéuticos y de pruebas diagnósticas.

#### **IV. Ciclo de replicación del SARS-CoV-2**

La unión a un receptor expresado por las células hospedero es el primer paso de una infección viral. El receptor celular que se ha identificado para la glicoproteína espiga es la adhesión y fusión celular del control de anticuerpos neutralizantes del SARS-CoV-2, llamada enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE-2, por sus siglas en inglés). La afinidad de la glicoproteína espiga del SARS-CoV-2 por ACE-2 es igual o superior a la encontrada en los SARS-CoV aislados durante la epidemia del SARS, de 2002 a 2003.

Este es un paso crítico para la entrada del virus, en el cual la glicoproteína espiga (S) utiliza sus dos subunidades funcionales para lograrlo: la subunidad S1, responsable de la unión con el receptor de la célula hospedero y la subunidad S2, responsable de la fusión del virus con las membranas celulares.

Cuando la glicoproteína espiga del SARS-CoV-2 se une al receptor ACE-2, el complejo resultante es procesado por la proteasa transmembrana tipo 2 (TMPRSS2, por sus siglas en inglés), lo que conduce a la división del ACE-2 y a la activación de la glicoproteína espiga, iniciando así el proceso de unión y fusión del virus con la membrana celular y finalizando con la entrada del virus a la célula hospedero.

## **V. ¿Cómo funcionan los antivirales?**

Los virus no pueden reproducirse por sí mismos así que para sobrevivir buscan células sanas en el cuerpo humano y las utilizan para hacer copias de sí mismos, aquí es donde los antivirales interrumpen este proceso ya que su objetivo es disminuir los síntomas y el periodo de la enfermedad, así como neutralizar la reproducción del virus en el enfermo.

## **VI. ¿Qué es un nucleótido?**

Un nucleótido es la pieza básica de los ácidos nucleicos. El RNA y el DNA son polímeros formados por largas cadenas de nucleótidos. Un nucleótido está formado por una molécula de azúcar (ribosa en el RNA o desoxirribosa en el DNA) unido a un grupo fosfato y una base nitrogenada. Las bases utilizadas en el ADN son la adenina (A), citosina (C), guanina (G) y timina (T). En el RNA, la base uracilo (U) ocupa el lugar de la timina.

Los nucleótidos son el componente estructural básico de estas moléculas, que esencialmente son ensamblados de uno en uno por la maquinaria del núcleo y después se encajan juntos en el proceso de la replicación, en el caso del DNA, o en la transcripción o de síntesis del RNA.

## **VII. ¿Qué es el remdesivir?**

El remdesivir (GS-5734), cuya marca comercial es Veklury®, es un antiviral experimental de *Gilead Sciences*, que se propuso inicialmente para el tratamiento de la enfermedad por el virus del Ébola, como consecuencia de un programa de cribado de la colección de compuestos de la empresa llevado a cabo por el CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*), una de las agencias federales encargadas de la salud pública en Estados Unidos. En 2015, investigadores del Instituto de Investigación Médica en Enfermedades Infecciosas del ejército de los Estados Unidos (USAMRRID) demostraron que el compuesto era efectivo en monos *Rhesus* infectados con el virus del Ébola. Posteriormente el remdesivir llegó a administrarse a humanos durante epidemias de virus de ébola, padecidas en diversas regiones de África.

La estructura del remdesivir está compuesta a partir del nucleótido sintético similar a una purina llamada GS-441524, la cual forma el núcleo análogo del remdesivir.

## **Metodología**

Se recopiló información de diversas fuentes del año 2020 a 2021, como páginas de internet, videos en YouTube, artículos científicos en la Biblioteca Digital de la UNAM, la Biblioteca Nacional de Medicina de EU, la FDA y PubMed.

## **Resultados**

El remdesivir, tal como se administra, no es un fármaco activo; es un profármaco, lo que significa que debe modificarse una vez en el cuerpo antes de convertirse en un medicamento activo. Los profármacos se usan por muchas razones, incluida la protección de un medicamento hasta que alcanza su sitio de acción.

El remdesivir contiene tres grupos fosfato y estos son reconocidos por el RNA polimerasa del virus, esta es una enzima que el virus lleva codificado en su genoma, para replicar el material genético dentro de la célula. La incorporación del remdesivir al RNA mensajero impide que continúe el proceso de transcripción.

La aprobación de Veklury® (remdesivir) se vio favorecida por el análisis de datos de la FDA, en la cual se incluyeron 3 ensayos clínicos realizados en diferentes países en los que se trató a pacientes hospitalizados con COVID-19 de leve a grave (FDA, 2020).

En el primer ensayo clínico realizado por el Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas (NIAID), se evaluó cuánto tiempo tardaron los sujetos en recuperarse de la COVID-19 dentro de los 29 días posteriores al tratamiento, tanto los individuos participantes como los médicos desconocieron si recibieron o administraron el medicamento o el placebo, a ese método experimental se le denominó de tipo doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo (ACTT-1), para conseguir el doble ciego, el fármaco de investigación y el placebo deben ser idénticos visualmente. El ensayo examinó a 1,062 sujetos hospitalizados con COVID-19 leve, moderado y grave que recibieron Veklury® (n= 541) o placebo (n= 521), más atención estándar. En la atención estándar los expertos monitorean el progreso del tratamiento en una enfermedad específica. Los resultados indican que los pacientes que recibieron remdesivir tuvieron un tiempo de recuperación del 31% más rápido y estadísticamente más significativo que los que recibieron placebo. El tiempo promedio de

recuperación de la COVID-19 fue de 10 días para el grupo de Veklury® en comparación con 15 días para el grupo del placebo (FDA, 2020).

Un segundo ensayo clínico, abierto, multicéntrico, involucrando a diferentes países como E.U.A, Italia, Japón y Suecia. En este caso fueron sujetos adultos hospitalizados con COVID-19 moderado, en el cual se comparó el tratamiento con Veklury® durante 5 días (n= 191), 10 días (n= 193) y con atención estándar (n= 200). Los investigadores evaluaron el estado clínico de los sujetos en el día 11 y las probabilidades de que los síntomas de la COVID-19 de un sujeto mejoraran fueron estadísticamente significativas en el grupo de Veklury®, ya que fueron de 10 días en comparación con los que recibieron solamente atención estándar (FDA, 2020).

Un tercer ensayo clínico independiente realizado en E.U.A., en adultos hospitalizados con COVID-19 grave para comparar el tratamiento con Veklury® durante 5 días (n= 200) y 10 días (n= 197). Los investigadores evaluaron el estado clínico de los sujetos en el día 14 y los síntomas fueron similares para los dos grupos, por lo que no hubo diferencias estadísticamente significativas en las tasas de recuperación o tasas de mortalidad entre ellos (FDA, 2020).

Actualmente el medicamento remdesivir está autorizado por la FDA para su uso en pacientes adultos y pediátricos de 12 años o mayores y que pesen al menos 40 kilogramos, para el tratamiento de la COVID-19 que requiera hospitalización. Remdesivir sólo debe administrarse en un hospital o en un entorno de atención médica capaz de brindar atención intensiva comparable a la atención hospitalaria para pacientes hospitalizados (FDA, 2020).

### **Análisis de resultados**

El tratamiento con remdesivir además de reducir la carga de la enfermedad, puede disminuir el uso de recursos de atención médica durante esta pandemia. Dados los resultados preliminares sobre el uso de remdesivir, la FDA emitió una autorización para el uso de emergencia de remdesivir el 1 de mayo de 2020 en Estado Unidos. El remdesivir también ha recibido aprobación total o condicional en varios otros países como en Japón. En México fue autorizado el 12 de marzo de 2021 por la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) en 4 hospitales tales como el Instituto Nacional de Ciencias y el Hospital General Enrique Cabrera.

Actualmente el remdesivir tiene limitaciones para su implementación, una de ellas es su elevado costo, por otra parte, el remdesivir no es de uso generalizado, sólo se puede usar con receta médica y debe usarse exclusivamente en hospitales conforme a los acuerdos específicos. Aún faltan resultados que determinen de manera precisa su efectividad como tratamiento contra la COVID-19.

### **Conclusiones**

- El remdesivir es eficaz en pacientes hospitalizados y puede ser tomado en cuenta como una alternativa para el control de la pandemia de la COVID-19.
- El remdesivir bloquea la replicación del coronavirus mediante la inhibición de una enzima concreta conocida como RNA polimerasa.
- Se espera que las investigaciones sigan avanzando para que el medicamento pueda ser empleado y aprobado en un futuro. Así mismo para el diseño de nuevos antivirales.
- Actualmente el uso de remdesivir tiene diversas limitantes que impiden usarlo de manera general para el tratamiento de la COVID-19.

### **Referencias bibliográficas**

FDA. (2020). *La FDA aprueba el primer tratamiento para el COVID-19*. U.S. Food and Drug Administration. Consultado el 5 de marzo de 2021 en <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/la-fda-aprueba-el-primer-tratamiento-para-el-covid-19>

Moriano, C. (2020). Remdesivir: claves de este antiviral en el tratamiento del coronavirus. Recuperado el 3 de abril de 2021, en [https://www.consalud.es/pacientes/canal-educacion-sanitaria/remdesivir-que-debes-antiviral-tratamiento-coronavirus\\_80291\\_102.html](https://www.consalud.es/pacientes/canal-educacion-sanitaria/remdesivir-que-debes-antiviral-tratamiento-coronavirus_80291_102.html)

Organización Mundial de la Salud. (2020). WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Recuperado el 10 de abril de 2021, en <https://covid19.who.int/>

Piña-Sánchez P et al. (2020). Biología del SARS-CoV-2: hacia el entendimiento y tratamiento de COVID-19. Consultado el 1 de abril de 2021 en [http://revistamedica.imss.gob.mx/editorial/index.php/revista\\_medica/article/download/3722/3771](http://revistamedica.imss.gob.mx/editorial/index.php/revista_medica/article/download/3722/3771)