

## REVISIONES

REVISTA ARGENTINA  
DE SALUD PÚBLICA  
Suplemento COVID-19

FECHA DE RECEPCIÓN: 2 de septiembre de 2020

FECHA DE ACEPTACIÓN: 14 de septiembre  
de 2020

FECHA DE PUBLICACIÓN: 21 de octubre  
de 2020

\*AUTOR DE CORRESPONDENCIA:

lagomanolo@hotmail.com

## SUPERVIVENCIA DE ADULTOS HOSPITALIZADOS CON COVID-19 Y REMDESIVIR: REANÁLISIS BAYESIANO Y METAANÁLISIS DE DOS ENSAYOS CLÍNICOS

*Survival of adults hospitalized with COVID-19 and remdesivir: Bayesian re-analysis and meta-analysis of two clinical trials*

\* Manuel Lago<sup>1,2</sup>. Médico. Magister en Efectividad Clínica.

<sup>1</sup> Hospital General de Agudos José María Ramos Mejía, Argentina.

<sup>2</sup> Dirección de Investigación en Salud, Ministerio de Salud de la Nación, Argentina.

**RESUMEN.** INTRODUCCIÓN: entre los numerosos tratamientos evaluados contra la COVID-19, se encuentra el remdesivir, para el cual no se ha reportado efecto sobre la mortalidad. El objetivo de esta revisión es evaluar el efecto del remdesivir sobre la mortalidad en los primeros 28 días en pacientes hospitalizados por COVID-19. MÉTODOS: se efectuó una revisión en PubMed. Se seleccionaron solo los ensayos con asignación aleatoria que reportaron mortalidad a 28 días. El efecto del tratamiento se evaluó mediante un modelo bayesiano de efecto fijo y calculando la distribución posterior del riesgo relativo (RR) y el *hazard ratio* (HR). RESULTADOS: se encontraron dos ensayos clínicos que cumplieron los criterios de selección. La probabilidad de un RR combinado menor a 1 a favor de remdesivir para la mortalidad a 14 días fue de 98 %, con un intervalo de credibilidad de mayor densidad del 95% (ICrMD95% de 0,42-0,91) mientras que, mediante el reanálisis del estudio *Adaptive COVID-19 Treatment Trial* (ACTT-1) de Beigel *et al.*, la probabilidad de un HR menor a 1 a favor de remdesivir fue de 96 %, con un ICrMD95% de 0,44-0,99. CONCLUSIONES: tanto el metaanálisis como el reanálisis bayesiano apoyan la existencia de un efecto favorable del tratamiento con remdesivir sobre la mortalidad de pacientes con neumonía por COVID-19.

**PALABRAS CLAVE:** COVID-19, Remdesivir, Mortalidad, Metaanálisis

**ABSTRACT.** INTRODUCTION: remdesivir is one of the numerous treatments evaluated against COVID-19, for which no effect on mortality has been reported. The objective of this review is to evaluate the effect of remdesivir on mortality in the first 28 days in patients hospitalized for COVID-19. METHODS: a review was made in PubMed. Only randomized trials reporting 28-day mortality were selected. The treatment effect was evaluated using a fixed effect Bayesian model, and calculating the posterior distribution of relative risk (RR) and hazard ratio (HR). RESULTS: two clinical trials were found that met the selection criteria. The probability of a combined RR of less than 1 in favor of remdesivir for mortality at 14 days was 98%, with an 95 % High Density credibility Interval (HDCrI 95%) [0.42 to 0.91], while, by re-analysis of Beigel's ACTT-1, the probability of a HR less than 1 in favor of remdesivir was 96%, with an HDCrI 95% [0.44 to 0.99]. CONCLUSION: both the meta-analysis of and the Bayesian re-analysis support the existence of a favorable effect of treatment with remdesivir in patients with COVID-19 pneumonia.

**KEY WORDS:** COVID-19, Remdesivir, Mortality, Meta-analysis

## INTRODUCCIÓN

En diciembre de 2019 se identificó, en la ciudad de Wuhan (China), un nuevo coronavirus, llamado coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) como la causa de varios casos de enfermedad respiratoria aguda, denominada COVID-19<sup>1</sup>.

Entre los numerosos tratamientos que se han propuesto se encuentra el remdesivir, un fármaco antiviral perteneciente al grupo de los análogos de los nucleótidos. Desarrollado en sus inicios para el tratamiento del Ébola, se evaluó su seguridad y eficacia para el tratamiento de pacientes hospitalizados en dos ensayos clínicos aleatorizados<sup>2,3</sup>.

Si bien la Organización Panamericana de la Salud considera que los resultados son promisorios<sup>4</sup>, ninguno de estos estudios evidenció un efecto beneficioso del remdesivir en la supervivencia de los pacientes con COVID-19. Estos estudios han utilizado métodos frecuentistas para la evaluación del tratamiento, los cuales tienen limitaciones para evidenciar de manera confiable tanto la presencia de un efecto beneficioso como su ausencia para un tratamiento de interés<sup>5</sup>.

Se propusieron los métodos bayesianos como estrategia para ofrecer una perspectiva adicional en la interpretación de los datos mediante la distribución de la probabilidad de los distintos valores que puede tomar un estimador de un efecto de interés clínico directo (como el riesgo relativo) y permitir la incorporación de evidencia o creencia previa a los datos nuevos<sup>6</sup>.

Las pruebas clásicas de hipótesis nula proporcionan evidencia solo contra la suposición de que un tratamiento tiene exactamente un efecto cero, pero requieren el tratamiento de las complejidades que surgen si no se hace el análisis en una única ocasión a lo largo del estudio, como ocurre en un ensayo clínico con varios análisis interinos en los que se realizan varias pruebas de hipótesis de manera secuencial, las que requieren un ajuste para conservar el significado del valor  $p$  en la situación de múltiples pruebas de hipótesis. Por otra parte, las probabilidades bayesianas posteriores se pueden calcular en cualquier momento del ensayo y proporcionan evidencia actual sobre todas las preguntas posibles, como la probabilidad de cualquier efecto beneficioso, de un efecto clínicamente relevante, de daño o de similitud del resultado de dos tratamientos<sup>7</sup>.

El objetivo de este estudio fue evaluar la probabilidad de cualquier efecto favorable del remdesivir sobre la reducción de la mortalidad en los primeros 28 días de seguimiento de pacientes hospitalizados por COVID-19.

## MÉTODOS

Se efectuó una búsqueda en la base de datos PubMed con los términos: (remdesivir) AND (COVID-19) AND (*Randomized controlled trial*).

Se incluyeron los estudios que cumplieron con los siguientes criterios: i) ensayos clínicos con asignación aleatoria del tratamiento, ii) estudios que informan resultados sobre mortalidad, iii) pacientes hospitalizados

por COVID-19, y iv) tratamiento con remdesivir por vía intravenosa (200 mg/día en el día 1 y 100mg/día en los días 2 a 10).

Se registraron los datos sobre el número de muertes de cualquier causa dentro de los 28 días y el *hazard ratio* (HR) para la muerte de cualquier causa.

El efecto del tratamiento con remdesivir sobre la mortalidad se expresó mediante la distribución de probabilidad posterior para el riesgo relativo (RR) y para el HR.

El efecto del tratamiento combinado de los diferentes estudios se modeló mediante el paquete *brms* (versión 2.12.0) del *software* R (versión 3.6.2, *R Development Core Team/R Foundation for Statistical Computing*, Viena, Austria). Se extrajeron muestras de la distribución posterior del logaritmo del RR y del HR de cada estudio, ponderada mediante su respectivo error estándar a través de 4000 simulaciones mediante el método de Markov Chain Monte Carlo; se asumió una distribución normal y se utilizó una distribución previa no informativa y un modelo de efecto fijo. Esto significa que la distribución posterior de los parámetros depende solo de los datos observados. La distribución posterior del RR y el HR se obtuvo mediante la transformación exponencial de las distribuciones de sus respectivos logaritmos.

Por último, el efecto del tratamiento sobre la mortalidad se expresa como la "probabilidad de cualquier efecto favorable" (PCEF), definida como la probabilidad tanto de que el RR sea menor a uno ( $p(RR < 1)$ ) como de que el HR sea menor a uno ( $p(HR < 1)$ ). Además, se calculó el intervalo de credibilidad de mayor densidad de probabilidad del 95% (ICrMD 95%), tanto para el RR como para el HR.

## RESULTADOS

Se identificaron 24 estudios de la base PubMed, de los cuales 23 se desecharon por no calificar como ensayos clínicos con asignación aleatoria, y un estudio preprint del *New England Journal of Medicine*. Por último, se seleccionaron dos ensayos clínicos con asignación aleatoria del tratamiento con 1299 pacientes en total.

El estudio ACTT-1 de Beigel *et al.* informó el HR para el tratamiento de 1063 pacientes durante el tiempo de seguimiento y la mortalidad al día 14 dado que, al momento de la publicación, una gran parte de los pacientes no habían completado aún los 28 días de seguimiento. El estudio de Wang informó la mortalidad al día 14 y al día 28, pero no informó el HR.

Por lo tanto, se efectuó un metaanálisis bayesiano de la mortalidad al día 14 mediante el RR combinado para ambos estudios, y un reanálisis bayesiano del HR para la mortalidad, solo para los resultados del estudio de Beigel *et al.* En la Tabla 1 se muestra el número de pacientes y de fallecidos para cada tratamiento en cada estudio.

El metaanálisis bayesiano de los resultados combinados de ambos estudios mostró que la PCEF del tratamiento respecto del control sobre la reducción de la mortalidad a los 14 días fue de 0,98; es decir, existe un 98% de

TABLA 1. Número de pacientes incluidos y fallecidos en cada estudio.

Estudio	Remdesivir		Placebo	
	Pacientes (N)	Fallecidos (día 14)	Pacientes (N)	Fallecidos (día 14)
Wang <i>et al.</i> (2020)	158	15	78	7
Beigel <i>et al.</i> (2020)	541	32	522	54

Fuente: referencias 2 y 3.

probabilidad de que el tratamiento con remdesivir reduzca la mortalidad a los 14 días en comparación con el placebo en algún grado (ver Gráfico 1). El ICrMD95% para el RR fue de 0,42-0,91.

El reanálisis bayesiano de los resultados del estudio ACTT-1 de Beigel *et al.* mostró que, a partir de la distribución de densidad posterior para el HR (ver Gráfico 2), la PCEF del tratamiento fue de 0,96; es decir que la probabilidad de que el tratamiento con remdesivir reduzca la tasa de mortalidad (HR) respecto del placebo es del 96%. El ICrMD95% para el HR fue de 0,44-0,99.

## CONCLUSIÓN

La estimación del efecto de un tratamiento mediante los métodos clásicos frecuentistas tiene limitaciones. Tanto las pruebas de hipótesis como los intervalos de confianza constituyen reglas de decisión respecto de la aceptación o no del efecto nulo de una intervención, por lo cual este no puede descartarse cuando se halla un valor de  $p$  igual o superior al nivel de significación  $\alpha$ , como equivalente, cuando el intervalo de confianza comprende dicho valor nulo aun cuando la superposición fuere mínima. Este es el caso del estudio de Beigel *et al.* para el HR de mortalidad, en el que no se pudo demostrar un efecto favorable sobre la mortalidad a partir del intervalo de confianza calculado (0,47-1,04).

El reanálisis bayesiano de esos resultados mostró que, en pacientes hospitalizados por neumonía por SARS-CoV-2, la probabilidad que el HR fuese menor a uno fue del 96%, proveyendo por lo tanto una medida de la probabilidad de cualquier efecto favorable del tratamiento con remdesivir sobre la reducción de la tasa de mortalidad. Además, el intervalo de credibilidad bayesiano de igual probabilidad en los extremos (la cual tiene la misma probabilidad fuera de ambos extremos del intervalo) fue

GRÁFICO 1. Densidad posterior del riesgo relativo combinado para la mortalidad al día 14.

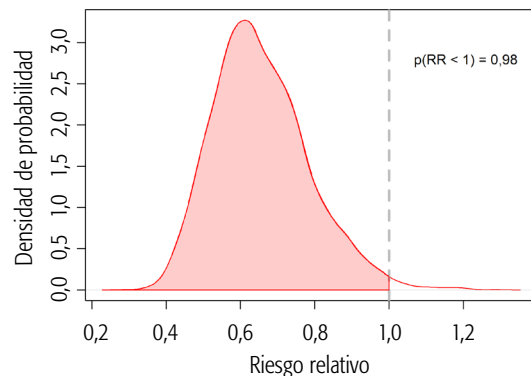
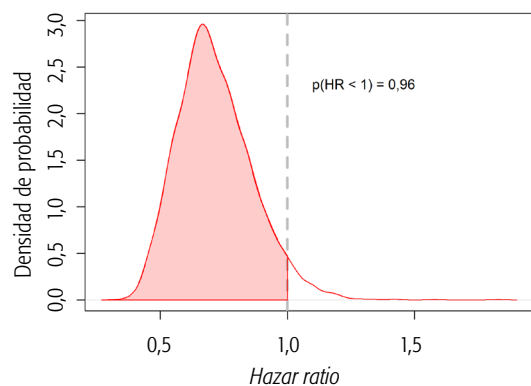


GRÁFICO 2. Densidad posterior del hazard ratio para la mortalidad al día 28.



idéntico al intervalo de confianza frecuentista (0,47-1,04), pero el intervalo de credibilidad de mayor densidad, (el que comprende los valores de HR con mayor densidad de probabilidad) fue de 0,44 a 0,99, en apoyo del efecto favorable en lo referente a la supervivencia.

Además, el metaanálisis bayesiano mostró que la probabilidad de cualquier efecto favorable para el tratamiento con remdesivir sobre el riesgo de muerte a 14 días, calculada para el riesgo relativo combinado, fue del 98%.

En resumen, tanto el metaanálisis de los dos ensayos combinados, como el reanálisis bayesiano del estudio ACTT-1 de Beigel *et al.*, apoyan la existencia de un efecto favorable del tratamiento con remdesivir en pacientes con neumonía por COVID-19.

**DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES:** No hubo conflicto de intereses durante la realización del estudio.

**Cómo citar este artículo:** Lago M. Supervivencia de adultos hospitalizados con COVID-19 y remdesivir: reanálisis bayesiano y metaanálisis de dos ensayos clínicos. *Rev Argent Salud Pública*. 2020;12 Supl COVID-19: e10. Publicación electrónica 21 Oct 2020.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

<sup>1</sup> Helmy YA, Fawzy M, Elasad A, Sobieh A, Kenney SP, Shehata AA. The COVID-19 pandemic: a comprehensive review of taxonomy, genetics, epidemiology, diagnosis, treatment, and control. *J Clin Med* 2020; 9(4):E1225.

<sup>2</sup> Beigel JH, *et al.* ACTT-1 Study Group. Remdesivir for the treatment of COVID-19: preliminary report. *N Engl J Med*. 2020 . doi: 10.1056/NEJMoa2007764.

<sup>3</sup> Wang Y, *et al.* Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2020;395:1569-78.

<sup>4</sup> Organización Panamericana de la Salud. Ongoing living update of

potential COVID-19 therapeutics: summary of rapid systematic reviews. [Internet]. 2020 [citado el 01 Sept de 2020]. Washington D.C.: OPS; 2020. Disponible en: <https://www.paho.org/en/documents/ongoing-living-update-potential-covid-19-therapeutics-summary-rapid-systematic-reviews>

<sup>5</sup> Hoekstra R, Monden R, van Ravenzwaaij D, Wagenmakers EJ. Bayesian re-analysis of null results reported in medicine: strong yet variable evidence for the absence of treatment effects. *PLoS One*. 2018;13(4):e0195474

<sup>6</sup> Dienes Z. Using Bayes to get the most out of non-significant results. *Front Psychol*. 2016;5:781.

<sup>7</sup> Saville BR, Connor JT, Ayers GD, and Alvarez J. The utility of Bayesian predictive probabilities for interim monitoring of clinical trials. *Clin Trials*. 2014;11(4):485-493.



Esta obra está bajo una licencia de *Creative Commons* Atribución-No Comercial-Compartir Igual 4.0 Internacional. Reconocimiento – Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No comercial – esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso.