

REMDESIVIR PARA EL TRATAMIENTO DE INFECCION POR COVID-19

Informe de Revisión Rápida

18 de mayo de 2020



Centro Universitario de Farmacología. Centro Colaborador OPS/OMS.
Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de La Plata. Argentina.

Remdesivir para el tratamiento de infección por COVID-19 Informe de Revisión Rápida

18 de mayo de 2020. (se actualizará periódicamente en base a nueva evidencia disponible).

La búsqueda de información se centraliza principalmente en revisiones sistemáticas y metaanálisis, principales estudios originales, guías de práctica clínica, evaluación de tecnologías sanitarias. No implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos. Este trabajo es realizado en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración.

Autores

Cristian M. Dorati ¹, Perla Mordujovich Buschiazzi¹, Gustavo Marin ¹, Héctor O. Buschiazzi^{1,2}

¹ Centro Universitario de Farmacología (CUFAR). Centro Colaborador OPS/OMS en el uso racional de medicamentos. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de La Plata. Argentina. ² Fundación Federación Médica de la Provincia de Buenos Aires (FEMEBIA).

Todos los autores declaran carencia de conflicto de intereses.

Se agradece la revisión y aportes de los miembros de la Red Argentina de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (RedARETS), de la que CUFAR forma parte.

Otros documentos de CUFAR relacionados con este informe

Cristian M. Dorati, Perla Mordujovich Buschiazzi, Gustavo Marin, Héctor O. Buschiazzi. Cloroquina, hidroxiclороquina, lopinavir/ritonavir, para el tratamiento de infección por COVID-19. Informe de Revisión Rápida (en progreso) 29 de marzo de 2020. CUFAR. Centro Universitario de Farmacología. Centro Colaborador OPS/OMS en el uso racional de medicamentos. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de La Plata. Argentina <http://www.med.unlp.edu.ar/index.php/news/43-generales/gen-home/2401-centro-universitario-de-farmacologia>

Cristian M. Dorati, Perla Mordujovich Buschiazzi, Gustavo Marin, Héctor O. Buschiazzi. Cloroquina, hidroxiclороquina, lopinavir/ritonavir, para el tratamiento de infección por COVID-19. Informe de Revisión Rápida (en progreso) Actualización 16 de abril de 2020. CUFAR. Centro Universitario de Farmacología. Centro Colaborador OPS/OMS en el uso racional de medicamentos. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de La Plata. Argentina. <http://www.med.unlp.edu.ar/index.php/news/43-generales/gen-home/2410-cufar-20200416>

Resumen de la evidencia

Existe plausibilidad biológica para el uso de remdesivir en pacientes con COVID-19. Este medicamento ha demostrado efectos antivirales en experimentos “in vitro” y/o en modelos animales sobre los virus del Ébola, SARS-CoV, MERS-CoV, Nipah y SARS-CoV-2.¹⁶⁻²² Estos estudios evidencian la necesidad de realizar estudios clínicos de buena calidad para validar o descartar esos resultados preliminares.

Un ensayo clínico aleatorizado (ECA)²³ realizado en pacientes con enfermedad por el virus del Ébola, mostró resultados desalentadores. Después de 28 días de tratamiento con remdesivir, el grupo tratado presentó mayor número de muertes (53,1%) en comparación con

el grupo control (49,7%). Reducciones significativas en la mortalidad fueron observadas con dos anticuerpos monoclonales procedentes de pacientes recuperados de la enfermedad por Ébola. (REGN-EB3: 33,5% y Mab114: 35,1%), que fueron otros dos grupos de tratamiento analizados en el ensayo.²³

En el tratamiento de pacientes adultos graves internados por COVID-19, el único ECA publicado hasta el momento, no demostró que remdesivir se asociara con beneficios clínicos estadísticamente significativos.²⁷

Estudios de reportes de casos,²⁴⁻²⁵ y una publicación de un programa de uso compasivo de remdesivir patrocinado por una compañía farmacéutica²⁶, han informado un uso satisfactorio de remdesivir. Sin embargo, los estudios de casos aislados no permiten sacar conclusiones definitivas. Por otra parte, el estudio de uso compasivo de remdesivir publicado presenta fallas metodológicas (falta de un grupo control, del cálculo de la muestra y de otros datos, pequeño tamaño de la cohorte, no se preespecificaron las variables del estudio) además de un claro conflicto de intereses. Se debe tener presente que un ensayo abierto no controlado, no es el mejor estudio para determinar la eficacia de un tratamiento.

Recientemente se han dado a conocer datos preliminares del estudio ACTT²⁸ que incluye 1063 pacientes hospitalizados graves con COVID-19 tratados con remdesivir. Estos resultados indican que los pacientes que recibieron remdesivir tuvieron un tiempo de recuperación (variable primaria del estudio) 31% más rápido y estadísticamente significativo que los que recibieron placebo. Sin embargo, la diferencia en la tasa de mortalidad, 8,0% para el grupo que recibió remdesivir frente al 11,6% para el grupo placebo, no fue estadísticamente significativa. Se deben esperar los resultados finales del estudio, antes de considerar sus resultados como evidencia concluyente.

El perfil de seguridad de remdesivir no está claramente establecido. El efecto adverso más característico es la elevación de las enzimas hepáticas aunque también se han informado casos de diarrea, insuficiencia renal y/o hipotensión en el momento de la infusión. Se han identificado escasas interacciones clínicamente relevantes con otros fármacos.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) considera que no existe evidencia, por el momento, para recomendar un tratamiento antiviral específico para pacientes con COVID-19 confirmado, y solo se puede utilizar en el marco de un ensayo clínico controlado.³⁶ El Ministerio de Salud de Argentina, en su comunicación sobre el procedimiento para el acceso a la medicación antiviral para COVID-19, establece que la indicación de tratamiento se regirá según las "Recomendaciones condicionales para el abordaje terapéutico de COVID-19 del Ministerio de Salud de la Nación", las cuales hasta el momento no incluyen a remdesivir⁴². Sin embargo, se debe considerar que Argentina, participa del estudio "Solidarity", que lo incluye dentro de los tratamientos a evaluar.

CONCLUSIONES

Hasta el momento, no existe información proveniente de estudios de calidad de evidencia alta, que permitan recomendar remdesivir para el tratamiento específico de pacientes con COVID-19. El uso de este medicamento puede ser recomendado solamente en el marco de ensayos clínicos autorizados en cada país, como los que están en marcha, que permitirán generar la mejor evidencia disponible para una toma de decisiones terapéuticas informada.

Introducción

El nuevo coronavirus SARS-CoV-2, ha desencadenado a fines de diciembre de 2019 una infección que se ha propagado a casi todos los países con una alta velocidad, produciendo una enfermedad denominada COVID-19. A partir de que la OMS la caracterizó como una pandemia¹ en marzo de 2020, numerosos investigadores iniciaron el aislamiento del virus y la secuenciación de su genoma con la finalidad de que se pudiera identificar un tratamiento, desarrollar una vacuna, así como también pruebas de diagnóstico adecuadas. Como el proceso de desarrollo de un nuevo medicamento requiere demasiado tiempo, la primera alternativa que surgió fue la de aplicar “medicamentos convencionales para un nuevo uso”, teniendo en cuenta su similitud con SARS-CoV y MERS-CoV. Se iniciaron así ensayos clínicos adaptativos para acelerar la evaluación de las terapias de COVID-19.

Desde su origen en Wuhan, China, el SARS-CoV-2 se ha propagado rápidamente, alcanzando a nivel mundial 4.628.903 casos ² y 312.009 (6,74%) muertes al 18 de mayo del 2020. ²En Argentina se registran hasta el momento 8.371 casos, con un 4,56 % de mortalidad (n=382).³

Alrededor del 80% de los pacientes presentan enfermedad leve/moderada, un 15% enfermedad grave y un 5% crítica.⁴ Probablemente exista un importante número de portadores asintomáticos en la población y, por lo tanto, la tasa de mortalidad podría estar sobreestimada.

Las partículas del virus son redondas u ovales con un diámetro de 60—140 nm. Posee una sola cadena de ARN + rodeada por una envoltura. Pertenece al grupo de los betacoronavirus, el mismo al que pertenecen SARS-CoV y MERS-CoV. En la envoltura se identifica la llamada proteína “Spike”, que es el sitio a través del cual se combina con gran afinidad a un receptor de las membranas del huésped que es la enzima convertidora de angiotensina II (ECA2), que cataliza la transformación de angiotensina II en angiotensina 1-7, proceso facilitado por una proteasa de la membrana. Este proceso de fusión y endocitosis de la partícula viral permite al ARN incorporarse a la estructura normal de las células alveolares y seguir un proceso de síntesis de ARN vía ARN polimerasa y síntesis de proteínas, generando así múltiples nuevas partículas virales que salen por exocitosis de la célula y propagan la infección en el organismo del huésped. ^{5,6}

Se postula que luego de la exocitosis se desencadena en el huésped una cascada de respuestas inmunológicas que producen la llamada “tormenta de citoquinas” en distintos tejidos del organismo, lo que parece estar asociado con la condición crítica de los pacientes con COVID-19.⁷

Los principales síntomas clínicos de los pacientes son fiebre, tos seca, disnea, anosmia, pérdida del gusto, astenia y un pequeño porcentaje de pacientes presenta síntomas gastrointestinales.⁸ Los adultos mayores, personas con comorbilidades e inmunodeprimidos son más proclives a desenlaces graves, que pueden estar asociados con el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), hipercitoquinemia y un fallo multiorgánico que constituyen la principal causa de muerte de estos pacientes.⁸

El manejo de los pacientes con COVID-19 inicialmente era solo de sostén, pero en numerosas instituciones sanitarias han incorporado en sus protocolos, varios de los medicamentos que se encuentran aún en etapa de evaluación.

Existen numerosos estudios preclínicos y clínicos que se están desarrollando, para evaluar distintos tratamientos, entre ellos anticuerpos, antivirales (lopinavir/ritonavir, remdesivir y

otros), antimaláricos, plasma de convalecientes, interferón y medicamentos de utilización y origen chino, entre otros.

Remdesivir ha sido objeto de controversia, ya que la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) lo designó inicialmente como un medicamento huérfano, para el tratamiento de una enfermedad rara. Esta designación otorga a la compañía comercializadora del producto varias ventajas, incluida la interrupción de la disponibilidad de versiones genéricas por varios años e incentivos fiscales significativos. Pero solo unos días después de la designación, la FDA la eliminó a pedido de la compañía farmacéutica Gilead. Esto se produjo después de las críticas de los expertos que dijeron que considerar el COVID-19 como una enfermedad rara era "falso".⁹

El 1 de mayo del 2020, FDA aprobó remdesivir con autorización de uso de emergencia, para el tratamiento de pacientes hospitalizados con COVID-19. La decisión estuvo basada en los datos preliminares del estudio "Adaptive COVID-19 Treatment Trial (ACTT)" realizado por el Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas de EE. UU. y del ensayo abierto patrocinado por Gilead que evaluó diferentes duraciones del tratamiento con remdesivir (NCT04292899).¹⁰ La autorización de uso de emergencia no constituye la aprobación de un medicamento para la venta. Se necesitan estudios clínicos para permitir la aprobación permanente. Tiene un plazo de 1 año, que se puede renovar, en función de las circunstancias de la emergencia.¹¹ Según la autorización, la distribución del remdesivir será controlada por el gobierno de EE. UU. Gilead suministrará remdesivir a distribuidores autorizados, o directamente a una agencia del gobierno de EE. UU., que distribuirá a los hospitales y otras instalaciones de atención médica según las indicaciones del gobierno. Remdesivir se usará solo para tratar adultos y niños con COVID-19 sospechoso o confirmado por laboratorio y enfermedad grave definida como saturación de oxígeno $\leq 94\%$ en aire ambiente, que requiere oxígeno suplementario, ventilación mecánica u oxigenación de membrana extracorpórea (ECMO).¹¹ El 7 de mayo fue aprobado en Japón.

En esta rápida revisión nos proponemos recabar y analizar la información científica disponible hasta la fecha sobre la eficacia y seguridad de remdesivir, para el tratamiento de los pacientes con COVID-19.

Metodología

Se realizó una búsqueda sistemática de información en Medline (a través de Pubmed), Cochrane, Tripdatabase, Epistemonikos, en buscadores generales de internet (Google), en la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), en agencias reguladoras de medicamentos y en informes de evaluación de tecnologías sanitarias de la Red Argentina de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (RedARETS). Se analizaron también las revisiones y o guías generadas por Ministerios de Salud de Argentina y de otros países de la Región, la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y agencias reguladoras internacionales. Se analizó la información disponible en agenci

Las estrategias y palabras claves utilizadas en la búsqueda incluyeron: (Therapy/Broad[filter]) AND (remdesivir); (Therapy/Broad[filter]) AND (remdesivir AND COVID 19); (Therapy/Broad[filter]) AND (remdesivir AND SARS-CoV-2); (Therapy/Broad[filter]) AND (remdesivir AND coronavirus); ("remdesivir" [Supplementary Concept]) AND "COVID-19" [Supplementary Concept]; (Medical Genetics[filter]) AND (remdesivir); (Therapy/Broad[filter]) AND (remdesivir AND efficacy); ("Treatment Outcome"[Mesh]) AND "remdesivir"

[Supplementary Concept]); ("remdesivir" [Supplementary Concept]) AND "Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions"[Mesh]; (Therapy/Broad[filter]) AND (remdesivir AND adverse events).

Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas y metaanálisis, ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECCA), guías de práctica clínica basadas en evidencia, evaluaciones de tecnologías sanitarias y estudios observacionales para los aspectos de eficacia, efectividad clínica, seguridad y/o efectos adversos. Se consideró además cualquier publicación directa o indirecta que mencionara el tema en cuestión.

Se recabaron datos de eficacia en desenlaces clínicamente relevantes (curación, disminución de la mortalidad, disminución de las complicaciones, negativización de la serología viral) y de efectos adversos relacionados con el uso de remdesivir.

Resultados

Al 8 de mayo, a partir de la búsqueda en las bases de datos de información biomédica utilizadas, fueron identificados 7 estudios primarios de investigación, y 17 revisiones.

Considerando la búsqueda descrita en metodología, se identificaron 7 estudios preclínicos (2 referidos a COVID-19) 7 estudios clínicos (6 referidos a COVID-19) y 8 documentos técnicos (consensos, informaciones de agencias reguladoras, guías o informes rápidos), referidos al tema evaluado los que fueron analizados.

De los trabajos identificados, 2 estudios clínicos, 2 revisiones y 2 informes de agencias reguladoras, contenían información relevante sobre efectos adversos.

Resumen de la evidencia

Remdesivir es un profármaco, perteneciente al grupo de los análogos de nucleótidos, que cuando se metaboliza genera un metabolito activo que ingresa y se acumula en las células, inhibiendo la ARN polimerasa viral y deteniendo así la replicación del virus. Los coronavirus tienen una enzima de "corrección de pruebas" (exoribonucleasa) que corrige los errores en la secuencia de ARN, limitando potencialmente los efectos de los análogos; remdesivir puede evadir esta corrección, lo que al mismo tiempo hace que este virus tenga menor tendencia a las mutaciones.^{12, 13, 14, 15}

Estudios preclínicos:

- Warren y col.¹⁶ mostraron que en el modelo de primates no humanos, la administración intravenosa de una dosis de 10 mg / kg de remdesivir durante 12 días, dio como resultado niveles persistentes de su forma activa en la sangre (10 μ M) y confirió una protección del 100% contra la infección por el virus del Ébola, evitando que los monos Rhesus murieran de la enfermedad incluso cuando el tratamiento comenzó tres días después de la infección.
- En macrófagos humanos, el agregado in vitro de este medicamento, producía un aumento importante del metabolito activo cuya vida media era de 24 hs luego de haber removido remdesivir del medio. Por otra parte, también se mostró actividad antiviral in vitro contra filovirus, arenavirus y coronavirus, todos patogénicos.¹⁶

- En los casos de SARS-CoV y MERS-CoV, remdesivir presentó excelente actividad in vitro, en el rango submicromolar con valores de concentración efectiva media (CE50) de 0.07 μ M para ambos virus.¹⁷
- El tratamiento profiláctico con remdesivir iniciado 24 h antes de la inoculación evitó por completo la enfermedad clínica inducida por MERS-CoV, inhibió fuertemente la replicación viral en los tejidos respiratorios y evitó la formación de lesiones pulmonares, en un modelo de primates no humanos (macaco Rhesus) de infección por MERS-CoV. El tratamiento terapéutico con remdesivir iniciado a las 12 hs post-inoculación también proporcionó un beneficio, con una reducción en los signos clínicos, una disminución de la replicación viral pulmonar, con una menor cantidad y gravedad de las lesiones.¹⁸
- Las propiedades profilácticas y terapéuticas de remdesivir y lopinavir/ritonavir-interferón b (LPV / RTV-IFN β), se compararon en un modelo de infección MERS-CoV de ratón transgénico humanizado. Remdesivir mejoró la función pulmonar, redujo las cargas virales pulmonares y mejoró la patología pulmonar severa. Por el contrario, el LPV / RTV-IFN β profiláctico redujo ligeramente la carga viral sin afectar otros parámetros de la enfermedad. LPV / RTV-IFN β terapéutico mejoró la función pulmonar pero no redujo la replicación del virus o la patología pulmonar grave. Estos resultados indicaron que remdesivir mostró más potencial que lopinavir/ritonavir- interferón b, para tratar las infecciones por MERS-CoV.¹⁹
- El tratamiento con remdesivir protegió a los monos verdes africanos cuando se administró 24 horas después de la infección con el virus Nipah, responsables de encefalitis fatal.²⁰
- Wang y col ²¹ evaluaron en experimentos in vitro, utilizando células en cultivo (Vero E6 cells) varios medicamentos que habían demostrado eficacia antiviral, entre ellos remdesivir. Mostraron que exponiendo las células a remdesivir después de haber sido infectadas por el virus, se bloqueaba la infección, exhibiendo una concentración efectiva media CE50 = 0,77 μ M, una concentración citotóxica media CC50 > 100 μ M y un rendimiento viral SI >129,87, es decir un índice de selectividad alto para bloquear la infección del virus, a una concentración micromolar baja. También datos preliminares, mostraron que remdesivir inhibió la infección del virus de manera eficiente en una línea celular humana (células Huh-7 de cáncer de hígado humano), que es sensible a infección por SARS-CoV-2. Los autores recomendaron iniciar su evaluación en pacientes con COVID-19.
- Una preimpresión de un ensayo aleatorizado, enmascarado y controlado en 12 monos Rhesus infectados con SARS-CoV-2, mostró que remdesivir administrado 12 horas después de la inoculación viral, atenuó los síntomas respiratorios y el daño pulmonar.²²

Estudios clínicos:

- Antes de la pandemia de SARS-CoV-2, fue objeto de un solo ensayo clínico.²³ Tres anticuerpos monoclonales procedentes de pacientes recuperados de la enfermedad por Ébola (ZMapp para el grupo de control, REGN-EB3, Mab114) y remdesivir se administraron por separado a un total de 673 pacientes con Ébola. Se administró una dosis inicial de 200 mg de remdesivir el día 1, seguida de una dosis de mantenimiento diario de 100 mg durante 9-13 días. Después de 28 días, se observó mayor número de muertes (53.1%) en el grupo tratado con remdesivir, que en el grupo control (49.7%). Se obtuvieron resultados más alentadores en los otros dos grupos de

tratamiento, cuyo porcentaje de mortalidad fue significativamente menor que con el grupo control (REGN-EB3: 33.5%; Mab114: 35.1%). Estos grupos evaluaban otros anticuerpos monoclonales de pacientes recuperados diferentes al grupo control.

- Estudios de reportes de casos^{24,25}, han comunicado un uso satisfactorio de remdesivir en el tratamiento de pacientes con COVID-19 (mejoría clínica, resultados negativos de hisopados nasofaríngeos y orofaríngeos).

El reporte del primer caso de COVID-19 confirmado por RT-PCR en Washington, EE. UU.²⁴, fue un paciente de 35 años con tratamiento compasivo con remdesivir por la progresión de neumonía en el séptimo día de hospitalización. Luego del tratamiento, la condición del paciente mejoró y no se observaron efectos adversos. Las pruebas de RT-PCR para SARS-CoV-2 en hisopados nasofaríngeos y orofaríngeos se mantuvieron positivas a los 4 días después de la administración de remdesivir, pero los autores notaron una tendencia en la disminución de la carga viral en hisopados nasofaríngeos [valores del ciclo umbral: séptimo día de enfermedad (el día de la administración de remdesivir): 23–24; día 11: 33–34 y el día 12: 37–40]. Al octavo día de hospitalización (día 12 de enfermedad) se observó mejora en la condición clínica del paciente y el hisopado orofaríngeo dio negativo para SARS-CoV-2. Se suspendió el oxígeno suplementario y los valores de saturación de oxígeno mejoraron del 94% al 96% mientras respiraba aire ambiente, con resolución de los infiltrados radiológicos. Al décimo día de hospitalización, todos los síntomas se habían resuelto, excepto la tos y el goteo nasal ocasional.²⁴

El otro caso²⁵ es un hombre de 40 años, previamente sano, internado en el hospital tres días después del inicio de los síntomas de COVID-19. Una vez confirmado el resultado por RT-PCR, se solicitó el uso compasivo de remdesivir. Se mantuvieron medidas de sostén, además de un ciclo de 5 días de hidroxiquina, hasta que se pudo administrar remdesivir el noveno día de hospitalización, 13 días después del inicio de los síntomas. Sesenta horas después de iniciar el tratamiento con remdesivir, el paciente fue extubado con éxito y pudo hacer la transición a aire ambiente dentro de las 24 horas posteriores a la extubación. Los autores plantean que el inicio tardío de remdesivir, podría ser eficaz en el tratamiento de COVID-19.

Los reportes de casos son útiles para recoger información especialmente sobre efectos adversos de los medicamentos y sirven de base para la generación de estudios de investigación con mayor nivel de evidencia.

- Se han informado los resultados a corto plazo de un estudio desarrollado e implementado por Gilead Sciences para evaluar el uso compasivo de remdesivir en pacientes con COVID-19, recogiendo información clínica de pacientes de más de 20 hospitales en tres continentes.²⁶ Para participar de este programa, los médicos debían enviar la solicitud de ingreso de los pacientes a la compañía. Los mismos debían estar hospitalizados por infección por SARS-CoV-2 confirmada por RT-PCR, con saturación de oxígeno a aire ambiente $\leq 94\%$ o con necesidad de oxígeno suplementario. Debían tener un clearance de creatinina > 30 ml/minuto y niveles séricos de alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa menores a cinco veces el límite superior del rango normal. Además de remdesivir durante 10 días (200 mg por vía intravenosa el día 1, seguido por 100 mg diarios durante los siguientes 9 días), podía administrarse la terapia de sostén. El seguimiento continuó al menos 28

días después del comienzo del tratamiento o hasta el alta o la muerte. Los pacientes recibieron remdesivir desde el 25 de enero hasta el 7 de marzo de 2020. Se publicaron los datos recopilados hasta el 30 de marzo de 2020. Este estudio carece de fuerza para la recomendación de sus resultados porque no posee un grupo control. No se planificó recoger un número predeterminado de pacientes ni se preespecificaron las variables que se iban a evaluar.

Se cuantificó la incidencia de eventos clínicos importantes, incluidos los cambios en el requerimiento de soporte de oxígeno (aire ambiente, oxígeno de bajo flujo, oxígeno de alto flujo nasal, ventilación de presión positiva no invasiva, ventilación mecánica invasiva y oxigenación por membrana extracorpórea), alta hospitalaria y eventos adversos informados, incluidos los que conducen a la interrupción del tratamiento, eventos adversos graves y muerte.

Los pacientes recibieron al menos una dosis de un curso de 10 días de remdesivir intravenoso como parte de un programa de uso compasivo organizado por el fabricante, y no como parte de un ensayo clínico. Se analizó la información de 53 pacientes con COVID-19 tratados, 30 pacientes estaban siendo ventilados y 4 tratados con oxigenación por membrana extracorpórea, al inicio del tratamiento con remdesivir. Después de una mediana de 18 días, 25/53 pacientes (47%) habían sido dados de alta del hospital y 7 (13%) habían muerto. La mortalidad fue del 5% entre los pacientes que no fueron ventilados. La probabilidad general de mejora en 18 días fue del 68% (IC 95%, 40% a 80%). 32 pacientes (60%) tuvieron al menos un evento adverso; 12 (23%) experimentaron eventos adversos graves. Los eventos adversos más comunes fueron función hepática anormal, diarrea, erupciones cutáneas, insuficiencia renal e hipotensión. Como declararon los autores, "la interpretación de los resultados de este estudio está limitada por el pequeño tamaño de la cohorte, la duración relativamente corta del seguimiento, los posibles datos faltantes debido a la naturaleza del programa, la falta de información sobre 8 de los pacientes inicialmente tratados y la falta de un grupo control aleatorizado".

Consideramos que es necesario tener presente que este estudio no es de buena calidad metodológica ya que presenta numerosos factores de sesgo tales como no haber incluido un grupo control (esencial para la validez de un ensayo clínico), no se preespecificaron el número de pacientes necesarios ni variables clínicas a evaluar y presentaba el sesgo importante del conflicto de intereses: la compañía farmacéutica (Gilead) diseñó el programa, elaboró el protocolo, realizó el estudio, recopiló los datos, realizó los análisis estadísticos y supervisó la realización del estudio. El borrador inicial del manuscrito fue preparado por un escritor empleado por Gilead Sciences junto con uno de los autores del artículo publicado y con el aporte de todos los demás.

- El primer ECCA ²⁷ multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, aleatorizado para evaluar remdesivir se realizó en diez hospitales de Hubei, China; incluyó pacientes adultos (≥ 18 años) internados en el hospital con infección por SARS-CoV-2 confirmada por laboratorio, con un intervalo desde el inicio de los síntomas hasta su inclusión en el estudio de ≤ 12 días, saturación de oxígeno $\leq 94\%$ o una relación de presión parcial de oxígeno arterial y fracción de oxígeno inspirado ≤ 300 mm Hg, y neumonía confirmada radiológicamente. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una proporción de 2: 1 a remdesivir intravenoso (200 mg en el primer día, seguido de 100 mg desde el segundo al décimo día, en infusiones diarias únicas) o el mismo volumen de infusiones de placebo durante 10 días. Se permitió el uso concomitante de lopinavir-ritonavir, interferón y corticosteroides en algunos

pacientes. La variable primaria del estudio fue el tiempo hasta la mejoría clínica hasta el día 28, definido como el tiempo (en días) hasta disminuir en dos puntos en una escala ordinal de 6 (el alta hospitalaria (1), o la muerte (6), lo que ocurriera primero. El estudio mostro una alta adhesión de los pacientes al protocolo y sin pérdidas en el seguimiento.

237 pacientes participaron del estudio (158 tratados con remdesivir y 79 con placebo). El uso de remdesivir no se asoció con una diferencia significativa en el tiempo hasta la mejoría clínica (HR: 1,23 [IC 95% 0,87–1,75]), aunque si tuvieron un tiempo más rápido para su mejoría clínica, no significativa, comparados con el grupo placebo. (HR 1,52 [0,95–2,43]). La mortalidad fue similar en ambos grupos (remdesivir 14% vs placebo 13%).

Se informaron eventos adversos en 102 (66%) de 155 pacientes tratados con remdesivir y en 50 (64%) de 78 pacientes asignados a placebo. Los eventos adversos más comunes en el grupo remdesivir fueron: constipación, hipoalbuminemia, hipocalemia, anemia, trombocitopenia y aumento de la bilirrubina total; y en el grupo placebo, los más comunes fueron hipoalbuminemia, constipación, anemia, hipocalemia, aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de lípidos en sangre y aumento de bilirrubina total. Se informaron 28 eventos adversos graves en el grupo remdesivir (18%) y 20 (26%) en el grupo control.

Del grupo tratado con remdesivir 18 pacientes (12%) suspendieron el tratamiento por efectos adversos y solo cuatro pacientes (5%) en el grupo placebo. Siete pacientes (5%) del grupo remdesivir suspendieron el tratamiento por insuficiencia respiratoria o síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA).

Este estudio es el primer ensayo clínico aleatorizado doble ciego controlado con placebo que evaluó el efecto de la administración endovenosa de remdesivir a pacientes admitidos en el hospital por COVID-19 grave. El tiempo para alcanzar la mejoría clínica fue acortado por el antiviral lo mismo que la duración de la ventilación mecánica invasiva, aunque los valores no fueron significativos. La tasa de declinación de la carga viral fue igual en ambos grupos.

El estudio fue terminado antes de alcanzar el tamaño de la muestra preespecificado porque el brote de COVID-19 en China fue controlado por el sistema sanitario. Sus resultados requieren confirmación de nuevo estudio.

- Recientemente, se ha comunicado un análisis preliminar de datos de un ECCA (Adaptive COVID-19 Treatment Trial -ACTT-) ²⁸ de 1063 pacientes, que comenzó el 21 de febrero. Este estudio es un ensayo multicéntrico, adaptativo, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo para evaluar la seguridad y la eficacia de nuevos agentes terapéuticos en adultos hospitalizados, diagnosticados con COVID-19. El diseño adaptativo, permite la evaluación de varios tratamientos al mismo tiempo y, mediante análisis intermedios, se produce la suspensión o introducción de nuevos fármacos. La variable primaria del estudio fue el tiempo de recuperación al día 29. Como puede observarse en ClinicalTrials.gov la variable original era diferente, “porcentaje de pacientes en cada clasificación de la escala ordinal de gravedad de 7 puntos”. Se hicieron dos modificaciones al protocolo, para establecer finalmente la variable actual el 16 de abril. Según datos preliminares, los pacientes hospitalizados con COVID-19 avanzado y afectación pulmonar que recibieron remdesivir, se recuperaron más rápidamente que pacientes similares que recibieron placebo.

Los resultados indican que los pacientes que recibieron remdesivir tuvieron un tiempo de recuperación un 31% más rápido y estadísticamente significativo que los que recibieron placebo ($p < 0.001$). El tiempo medio de recuperación fue de 11 días para los pacientes tratados con remdesivir en comparación con 15 días para los que recibieron placebo. Al mismo tiempo se mostró una tasa de mortalidad del 8,0% para el grupo que recibió remdesivir frente al 11,6% para el grupo placebo, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p = 0,059$). Estos resultados llevaron a la suspensión temprana del estudio para que los pacientes que recibían placebo pudieran recibir tratamiento con remdesivir.

La limitación de este estudio es que se trata de un análisis preliminar de los resultados (no sometida a referato) y falta la publicación final del estudio.

- Existen otros ensayos clínicos en proceso, al igual que revisiones sistemáticas y metaanálisis y otros que se han interrumpido. Algunos de ellos son:
 1. Study to Evaluate the Safety and Antiviral Activity of Remdesivir (GS-5734™) in Participants With Severe Coronavirus Disease (COVID-19) NCT04292899.
 2. Study to Evaluate the Safety and Antiviral Activity of Remdesivir (GS-5734™) in Participants With Moderate Coronavirus Disease (COVID-19) Compared to Standard of Care Treatment. NCT04292730
 3. Adaptive COVID-19 Treatment Trial (ACTT). NCT04280705. Datos preliminares descriptos anteriormente.
 4. Trial of Treatments for COVID-19 in Hospitalized Adults (DisCoVeRy). NCT04315948.
 5. Adverse Events Related to Treatments Used Against Coronavirus Disease 2019 (CovidTox). NCT04314817.
 6. Gebrie D, Getnet D, Manyazewal T. Efficacy of remdesivir versus placebo for the treatment of COVID-19: A protocol for systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. MedRxiv April 14, 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.04.09.20059196>
 7. A Trial of Remdesivir in Adults With Mild and Moderate COVID-19. NCT04252664; A Trial of Remdesivir in Adults With Severe COVID-19. NCT04257656. Estos estudios se interrumpieron anticipadamente, sin publicación de resultados, ya que “la epidemia de COVID-19 se ha controlado bien en China, y actualmente no pueden enrolar pacientes que cumplan los criterios de inclusión”.

Información respecto al perfil de seguridad de remdesivir:

Al tratarse de un fármaco experimental, su perfil de seguridad se conoce poco. En estudios de fase I, su perfil de seguridad se consideró adecuado, observándose como efectos adversos: flebitis, constipación, cefalea, equimosis, náuseas y dolor en las extremidades ²⁹. En estudios de dosis múltiples se observó elevación transitoria, de grado 1 o 2, de alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST). Por este motivo se recomienda estimar el nivel de estas enzimas hepáticas y la función renal antes de iniciar el tratamiento. Se recomienda suspender o evitar el tratamiento si se observa un nivel de AST > de 5 veces el límite superior normal o una tasa de filtrado glomerular <30 mL/min.^{30, 6}

En un ECA en pacientes con Ébola ²³, se informó un total de 9 eventos adversos severos en los pacientes que recibieron remdesivir. De estos, 8 no se consideraron relacionados con el medicamento. Un evento de hipotensión, que ocurrió durante la infusión de la dosis de carga

conduciendo a un paro cardíaco fatal, se consideró relacionado al remdesivir. Sin embargo no fue posible concluir fehacientemente si ese efecto adverso estuvo relacionado con el medicamento o con la misma enfermedad.²³

En el ECA en pacientes con COVID-19²⁷ descripto anteriormente, se observó constipación, hipoalbuminemia, hipocalcemia, anemia, trombocitopenia y aumento de la bilirrubina total. El tratamiento con remdesivir se suspendió debido a eventos adversos en 18 pacientes (12%). En 7 pacientes (5%) se suspendió a causa de insuficiencia respiratoria o SDRA. Otras reacciones adversas que pueden presentarse son la hipotensión infusional y las que afectan al tracto gastrointestinal (náuseas, vómitos, diarrea, constipación, dolor abdominal).³¹

Se contraindica su uso en casos de insuficiencia renal o hepática severa.²⁹ Se debe tener precaución cuando se indica junto con otros fármacos con hepatotoxicidad demostrada, como rifampicina.³⁰ En base a su farmacocinética de rápida distribución, metabolismo y excreción, la probabilidad de interacciones clínicamente relevantes parece baja (se recomienda monitorización con el uso de metamizol).

Documentos, guías, informes rápidos publicados en relación con el tratamiento con remdesivir:

- El panel de expertos de la Guía sobre el tratamiento y manejo de pacientes con COVID-19 de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de Estados Unidos de América,³² decidió no establecer una recomendación para remdesivir hasta contar con los datos de los ECA en proceso.
- En China, un consenso de expertos “Chinese experts’ consensus on the Internet of Things-aided diagnosis and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19)”,³³ no incluye remdesivir, dentro de las alternativas terapéuticas para el tratamiento de pacientes con COVID 19.
- El Ministerio de Sanidad de España, publicó un documento técnico para el “Manejo clínico de pacientes con enfermedad por el nuevo coronavirus (COVID-19)”, sin recomendar el uso de remdesivir.³⁴ Se aclara en el mismo que “no existe actualmente evidencia procedente de ensayos clínicos controlados para recomendar un tratamiento específico para el coronavirus SARS-CoV-2 en pacientes con sospecha o confirmación de COVID-19.” Además incluyen la información actual con relación a las herramientas terapéuticas que se están utilizando para el tratamiento del SARS-CoV-2 en el documento de la Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios, “Manejo clínico del COVID-19: tratamiento médico”³¹. En España se puede acceder al tratamiento con remdesivir fundamentalmente a través de los cinco ensayos clínicos que hay autorizados. El acceso por uso compasivo está suspendido desde el día 20 de marzo, excepto para pacientes embarazadas y menores graves.³¹
- La guía Surviving Sepsis Campaign (SSC) actualizada el 28 de marzo³⁵, considera que no hay pruebas suficientes para emitir una recomendación sobre el uso de remdesivir en adultos críticos con COVID-19.
- La OMS considera que no existe evidencia actual para recomendar un tratamiento anti COVID-19 específico para pacientes con COVID-19 confirmado.³⁶ Sin embargo, aclara también que el uso de terapias anti-COVID-19 en investigación, debe hacerse bajo ensayos controlados, aleatorizados y aprobados éticamente. La OMS ha desarrollado el

protocolo de un ensayo clínico a nivel internacional, llamado “Solidarity” en el que incluyen 4 ramas de tratamiento: remdesivir; cloroquina/ hidroxiclороquina; lopinavir/ritonavir; y lopinavir/ritonavir /interferón beta. El diseño de este ensayo clínico no es doble ciego (el estándar de oro en la investigación médica), se ha reportado la necesidad de balancear el rigor científico con la necesidad apremiante de datos certeros.^{37,38} Está abierto a la incorporación de pacientes de todos los países. Por los medios periodísticos se tuvo conocimiento que España y Noruega fueron los dos países que ya incorporaron pacientes en este protocolo. Información de este estudio se encuentra en el sitio web de OMS³⁹ y estamos en conocimiento de la participación de Argentina en dicho ensayo.

- La versión 8 de la guía del Instituto de Salud Pública de Bélgica, actualizada el 6 de mayo⁴⁰ recomienda considerar el uso de remdesivir (uso compasivo o en un ensayo clínico) en pacientes con enfermedad por COVID 19 confirmada y crítica (≥ 1 de los siguientes: síndrome de dificultad respiratoria aguda, sepsis, conciencia alterada, insuficiencia multiorgánica).
- EL “Vademécum para el tratamiento de personas con COVID-19, edición 2.0 (13 de marzo)” de la sección de Lombardía de la Sociedad Italiana de Enfermedades Infecciosas y Tropicales⁴¹ incluye el tratamiento compasivo con remdesivir en pacientes en estado crítico.
- El Ministerio de Salud de Argentina⁴², en su comunicación sobre el procedimiento para el acceso a la medicación antiviral para COVID-19, establece que la indicación de tratamiento se regirá según las “Recomendaciones condicionales para el abordaje terapéutico de COVID-19 del Ministerio de Salud de la Nación”, las cuales hasta el momento no incluyen a remdesivir. Sin embargo, se debe considerar que Argentina, participa del estudio “Solidarity”, que lo incluye dentro de los tratamientos a evaluar.
- La Guía de tratamiento de COVID-19, de Instituto Nacional de Salud de EE. UU (NIH)⁴³, tomando en consideración los datos preliminares de ensayos clínicos, recomienda el uso de remdesivir para el tratamiento de pacientes hospitalizados con enfermedad grave por COVID-19, definida como saturación de O₂ $\leq 94\%$ en aire ambiente, que requiere oxígeno suplementario, ventilación mecánica u oxigenación por membrana extracorpórea. El Panel no recomienda remdesivir para el tratamiento de COVID-19 leve o moderado fuera del contexto de un ensayo clínico.

Conclusiones

1. Existe plausibilidad biológica y ensayos preclínicos en experimentos “in vitro” y/o en modelos animales sobre el Ébola, SARS-CoV, MERS-CoV, virus Nipah y SARS-CoV-2.¹⁶⁻²² que pueden servir de base para evidenciar la necesidad de estudios clínicos de buena calidad para validar o descartar esos resultados preliminares.
2. En pacientes con la enfermedad por el virus de Ébola un ECA²³ aplicando remdesivir mostró resultados desalentadores. Comparando remdesivir con un tratamiento con anticuerpos monoclonales obtenidos a partir de plasma de pacientes recuperados del Ébola, se observó que la muerte a los 28 días (variable primaria) era mayor en el grupo tratado con remdesivir (53.1% vs 49.7%).

3. En pacientes con COVID-19:
- a- Estudios de reportes de casos ²⁴⁻²⁵, han comunicado un uso satisfactorio de remdesivir en el tratamiento de pacientes con COVID-19. Resultados de estudios de casos aislados no permiten sacar conclusiones definitivas sobre un tratamiento.
 - b- En el programa de uso compasivo de remdesivir ²⁶, patrocinado por una compañía farmacéutica, se observan sesgos importantes (pequeño tamaño de la cohorte, falta de un grupo control y de otros datos del ensayo, no se preespecificaron variables del estudio ni el cálculo muestral) además de un claro conflicto de intereses. Se debe tener presente que un ensayo abierto no controlado, no es el mejor estudio para determinar la eficacia de un tratamiento. Se trata de resultados preliminares.
 - c- En el único ECA ²⁷ publicado hasta el momento, de pacientes adultos internados por COVID-19 grave, remdesivir no se asoció con beneficios clínicos estadísticamente significativos.
 - d- Los datos preliminares del estudio ACTT ²⁸ muestran resultados alentadores. Se debe aguardar su publicación final, para el análisis crítico del mismo.

Los estudios clínicos publicados hasta la fecha no permiten concluir la eficacia de remdesivir para el tratamiento de pacientes con COVID-19.

4. No están claramente establecidos los efectos adversos de remdesivir. Se han informado casos de diarrea, insuficiencia renal o hipotensión, si bien el evento adverso más característico es la elevación de enzimas hepáticas ALT y AST. Se han identificado escasas interacciones clínicamente relevantes con otros fármacos.

La información sobre el perfil de seguridad del remdesivir es muy escasa.

5. La OMS ³⁶ y la Guía de SSC ³⁵ consideran que no existe evidencia actual para recomendar un tratamiento antiviral específico para pacientes con COVID-19 confirmado, y solo se puede utilizar remdesivir en el marco de un ensayo clínico controlado. Por su parte, un documento técnico del Ministerio de Sanidad de España³⁴ no incluye el uso de este medicamento, en pacientes con COVID 19. La guía del Instituto de Salud Pública de Bélgica ⁴⁰ recomienda el uso de remdesivir. El Ministerio de Salud de Argentina ⁴² no lo incluye dentro de sus recomendaciones. Sin embargo, participa del estudio “Solidarity”, que lo incluye dentro de los tratamientos a evaluar.
6. La OMS ha desarrollado el protocolo de un ensayo clínico a nivel internacional, llamado “Solidarity” en el que incluyen 4 ramas de tratamiento: remdesivir; cloroquina/hidroxiclороquina; lopinavir/ritonavir; y lopinavir/ritonavir /interferón beta. Hasta el momento el ensayo incluirá la participación de Argentina, Bahrein, Canadá, España, Francia, Irán, Noruega, Sudáfrica, Suiza y Tailandia. El estudio comparará la seguridad y la eficacia de estos medicamentos contra COVID-19. Según OMS este estudio, enmarcado en una acción solidaria cooperativa entre los sistemas de salud de todos los países, podrá reducir drásticamente el tiempo necesario para generar evidencia sólida sobre cuáles son los medicamentos que demuestran beneficios (efectividad/seguridad) para el tratamiento de pacientes con COVID-19.⁴⁴

La evidencia científica disponible hasta el momento para el uso de remdesivir en el tratamiento de pacientes con COVID-19 es de calidad baja o muy baja, por lo que el grado de recomendación es débil.

Basados en el análisis del escaso cuerpo de evidencias actuales presentadas, y a la espera de los resultados de los ECA en curso, se recomienda el uso de remdesivir solo en el contexto de ensayos clínicos controlados adecuadamente aprobados en cada país, que permitan generar la mejor evidencia disponible para una toma de decisiones terapéuticas informada.

Referencias

- ¹ WHO. World Health Organization Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19. Disponible en: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
- ² WHO. Coronavirus disease (COVID-19) Pandemic. Coronavirus disease (COVID-19) outbreak situation.
- ³ Ministerio de Salud de Argentina. Informe diario. <https://www.argentina.gob.ar/coronavirus/informe-diario>
- ⁴ Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA. 2020 Feb 24. doi: 10.1001/jama.2020.2648. [Epub ahead of print].
- ⁵ Wrapp D, Wang N, Corbett KS, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. Science 2020; 367(6483):1260-1263 DOI: 10.1126/science.abb2507.
- ⁶ Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. JAMA 2020 Apr 13. doi: 10.1001/jama.2020.6019. [Epub ahead of print]
- ⁷ Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. Intensive Care Med 2020; published online March 3. DOI:10.1007/s00134-020-05991-x.
- ⁸ Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. N. Engl. J. Med 2020.. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017
- ⁹ Mahase E. Covid-19: what treatments are being investigated? BMJ 2020;368:m1252 doi: 10.1136/bmj.m1252
- ¹⁰ FDA. Remdesivir EUA Letter of Authorization. <https://www.fda.gov/media/137564/download>
- ¹¹ Ison, M G, Wolfe C, Boucher H. Emergency Use Authorization of Remdesivir The Need for a Transparent Distribution Process. JAMA. Published online May 14, 2020. doi:10.1001/jama.2020.8863
- ¹² Ferner R. Remdesivir in covid-19 A drug with potential—don't waste time on uncontrolled observations. BMJ 2020;369:m1610 doi: 10.1136/bmj.m1610.
- ¹³ Gordon CJ, Tchesnokov EP, Feng JY, Porter DP, Götte M. The antiviral compound remdesivir potently inhibits RNA-dependent RNA polymerase from Middle East respiratory syndrome coronavirus. J Biol Chem 2020;295:4773-9.
- ¹⁴ 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:e00221-18. 10.1128/mBio.00221-18 29511076.
- ¹⁵ Pruijssers AJ, Denison MR. Nucleoside analogues for the treatment of coronavirus infections. Curr Opin Virol 2019;35:57-62.
- ¹⁶ Warren TK, Jordan R, Lo MK, Ray AS, Mackman RL, Soloveva V, et al. Therapeutic efficacy of the small molecule GS-5734 against Ebola virus in rhesus monkeys. Nature. 2016 Mar 17;531(7594):381-5. doi: 10.1038/nature17180.
- ¹⁷ Sheahan T.P, Sims A.C, Graham R.L, Menachery V.D, Gralinski L.E, Case J.B, Leist S.R, Pirc K, Feng J.Y, Trantcheva I, et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. Sci. Transl. Med. 2017, 9, eaal3653.

- ¹⁸ de Wit E, Feldmann F, Cronin J, Jordan R, Okumura A, Thomas T, et al. Prophylactic and therapeutic remdesivir (GS-5734) treatment in the rhesus macaque model of MERS-CoV infection. *Proc Natl Acad Sci USA* 2020;117(12):6771-6776. doi: 10.1073/pnas.1922083117.
- ¹⁹ Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, Schäfer A, Won J, Brown AJ, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun* 2020; 11:222. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13940-6>
- ²⁰ LoMK, Feldmann F, Gary JM, et al. Remdesivir (GS-5734) protects African green monkeys from Nipah virus challenge. *Sci Transl Med* 2019;11:eaau9242. 10.1126/scitranslmed.aau9242 31142680
- ²¹ Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res* 2020 Feb 4 [Epub ahead of print]. doi: 10.1038/s41422-020-0282-0.
- ²² Williamson B, Feldmann F, Schwarz B, Meade-White K, Porter D, Schulz J, et al. Clinical benefit of remdesivir in rhesus macaques infected with SARS-CoV-2. *bioRxiv* 2020.04.15.043166; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.15.043166>
- ²³ Mulangu S, Dodd L.E., Davey R.T, Jr. Tshiani Mbaya O, Proschan M, Mukadi D, et al. A randomized, controlled trial of Ebola virus disease therapeutics. *N. Engl. J. Med.* 2019, 381, 2293–2303.
- ²⁴ Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy KH, Wiesman J, Bruce H, et al. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *N Engl J Med* 2020; 382(10):929-936.
- ²⁵ Hillaker E, Belfer J.J, Bondici A, Murad H and Dumkow L.E. Delayed Initiation of Remdesivir in a COVID-19 Positive Patient. *Pharmacotherapy* 2020. Accepted Author Manuscript. doi:10.1002/phar.2403.
- ²⁶ Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A, et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2007016. Epub ahead of print.
- ²⁷ Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2020. DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31022-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31022-9).
- ²⁸ NIH Clinical Trial Shows Remdesivir Accelerates Recovery from Advanced COVID-19. Disponible: <https://www.niaid.nih.gov/news-events/nih-clinical-trial-shows-remdesivir-accelerates-recovery-advanced-covid-19>.
- ²⁹ EMA – Human Medicines Division. Summary on compassionate use. 03/04/2020. EMA/178637/2020 Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/summary-compassionate-useremdesivir-gilead_en.pdf
- ³⁰ BITN. Remdesivir como potencial terapia frente al COVID-19. INFORME v.2.30-abril-2020.
- ³¹ Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios. Tratamientos disponibles para el manejo de la infección respiratoria por SARS-CoV-2. Última actualización 4 de mayo de 2020. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-covid-19/tratamientos-disponibles-para-el-manejo-de-la-infeccion-respiratoria-por-sars-cov-2/>
- ³² Infectious Diseases Society of America. Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. Version 1.0.4. Last updated April 21, 2020. www.idsociety.org/COVID19guidelines.
- ³³ Bai L, Yang D, Wang X, Tong L, Zhu X, Zhong N, et al. Chinese experts' consensus on the Internet of Things-aided diagnosis and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Clinical eHealth* 2020; 3: 7-15. <https://doi.org/10.1016/j.ceh.2020.03.001>.
- ³⁴ Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación. Ministerio de Sanidad. Gobierno de España. Documento técnico Manejo clínico de pacientes con enfermedad por el nuevo coronavirus (COVID-19) 19 de marzo de 2020. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/Protocolo_manejo_clinico_uci_COVID-19.pdf
- ³⁵ Alhazzani W, Møller M, Arabi Y, Loeb M, Gong M, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med* 2020; 46:854–887. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06022-5>
- ³⁶ WHO. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected: Interim guidance V 1.2. 13 March 2020. Disponible en: [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected)

- ³⁷ WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 18 March 2020. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---18-march-2020>
- ³⁸ Kupferschmidt K, Cohen. WHO launches global megatrial of the four most promising coronavirus treatments Science 2020; doi:10.1126/science.abb8497
- ³⁹ WHO. "Solidarity" clinical trial for COVID-19 treatments. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments>
- ⁴⁰ Interim Clinical Guidance for adults suspected or confirmed COVID-19 in Belgium 6 May 2020; Version 8. Disponible en: https://covid-19.sciensano.be/sites/default/files/Covid19/COVID-19_InterimGuidelines_Treatment_ENG.pdf
- ⁴¹ Lombardy Section of the Italian Society of Infectious and Tropical Diseases. Vademecum for the treatment of people with COVID-19. Edition 2.0, 13 March 2020. Le Infezioni in Medicina, n. 2, 143-152, 2020. Disponible en : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32275256>
- ⁴² Ministerio de Salud de Argentina. Recomendaciones para el abordaje terapéutico de COVID19. Ingreso 11/05/2020. <https://www.argentina.gob.ar/salud/coronavirus-COVID-19/abordaje-terapeutico>
- ⁴³ COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Actualización 12 de mayo.
- ⁴⁴ WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 27 March 2020. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---27-march-2020>