

COMISIÓN NACIONAL DE EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS DE SALUD (CONETEC)

ACTUALIZACIONES BASADAS EN EVIDENCIA COVID-19

Remdesivir para el tratamiento de pacientes con COVID-19

Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias COVID
N°01

Fecha de realización: 15 de Abril de 2021

Fecha de última actualización: 19 de Abril de 2021



Ministerio de Salud
Argentina

RESUMEN EJECUTIVO

Efectos en la salud	Remdesivir podría asociarse a beneficios modestos (baja certeza ○○⊕⊕)	
Implementación: barreras y costo comparativo	Existen barreras mayores para su implementación y el costo comparativo sería elevado	
Recomendaciones	Recomendaciones condicionales con dirección variable	

PACIENTES CON ENFERMEDAD MODERADA, GRAVE O CRÍTICA

El empleo de remdesivir podría asociarse con beneficios modestos para los pacientes con enfermedad moderada, grave o crítica por COVID-19, sin embargo, la certeza en dichos beneficios es baja. La dificultad para su adquisición en el país y su costo elevado respecto a otras intervenciones, podría afectar la distribución equitativa de la misma y su disponibilidad, en un contexto de alta demanda.

PACIENTES CON ENFERMEDAD LEVE O DE RECIENTE COMIENZO

La evidencia sobre los efectos de remdesivir en pacientes con enfermedad leve o de reciente comienzo por COVID-19 es escasa. Los análisis realizados no sugieren un efecto diferencial según la gravedad de la enfermedad para estos pacientes. El potencial empleo de remdesivir en este escenario resultaría en dificultades sustanciales derivados de sus elevados costos y en barreras que dificultan su implementación, afectando su disponibilidad en un contexto de alta demanda.

GRUPO DE TRABAJO

Grupo Actualización COVID-19: Ariel Izcovich - Fernando Tortosa

Supervisión CONETEC: Manuel Donato - Carlos González Malla - Santiago Torales

CONTEXTO Y JUSTIFICACIÓN

La enfermedad por el Coronavirus 2019 (COVID-19 - *Coronavirus Disease 2019*) es una patología respiratoria de humanos producida por la infección por un nuevo coronavirus identificado con la sigla SARS-CoV-2.¹ El 11 de marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró al COVID-19 como una pandemia, y desde ese momento hasta el 15 abril del 2021 se ha reportado aproximadamente para Argentina con más de 2.600.000 casos confirmados y 58.925 muertes.^{1,2}

Al no existir un tratamiento farmacológico específico contra el virus hasta el momento, aunque la dexametasona ha demostrado reducir la mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19 con complicaciones respiratorias graves y que las heparinas son efectivas en la prevención de la trombosis venosa profunda también en casos graves, la comunidad científica ha actuado en el descubrimiento y desarrollo intervenciones antivirales y en resignificar diferentes tipos de fármacos que se utilizan en otras indicaciones.

Un posible enfoque terapéutico que se está evaluando actualmente en numerosos ensayos clínicos es el agente remdesivir, que ha atravesado un largo y complejo camino de desarrollo. Remdesivir (GS-5734) es un profármaco análogo de nucleótido de adenosina sustituido con 1'-ciano, que fue desarrollado originalmente para el tratamiento del virus de Ébola, pero ha mostrado actividad antiviral in vitro contra un amplio espectro de virus de ARN, incluido el virus del SARS-CoV-2. El mismo se une a la ARN polimerasa viral dependiente de ARN, inhibiendo la replicación viral a través de la terminación prematura de la transcripción del ARN.³

El presente informe pretende evaluar si el empleo de remdesivir es eficaz, seguro y resulta conveniente para el tratamiento de pacientes con COVID-19 en Argentina.

INTRODUCCIÓN

El remdesivir fue evaluado originalmente en ensayos clínicos para abordar el brote de virus de ébola en 2014.³ Con la demostración de que remdesivir poseía una amplia actividad contra otros virus de ARN, incluidos los coronavirus, múltiples grupos evaluaron su actividad antiviral in vitro como in vivo en otras indicaciones. Posteriormente, se confirmó su actividad antiviral contra el SARS-CoV-2, los coronavirus zoonóticos MERS, así como los coronavirus humanos circulantes HCoV-OC43 y HCoV-229E, agentes causantes del resfriado común.⁴ Recientemente, también ha demostrado su actividad in vitro frente al síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus 2 (SARS-CoV-2).⁵ En un modelo de macaco Rhesus con infección por SARS-CoV-2 donde el tratamiento con remdesivir se inició poco después de la inoculación, los animales tratados con este fármaco presentaron niveles de virus más bajos en los pulmones y menos daño pulmonar respecto a los animales de control. Por lo tanto, el tratamiento con remdesivir iniciado temprano durante la infección tuvo un beneficio clínico en macacos Rhesus infectados con SARS-CoV-2. Aunque este modelo animal no representa la enfermedad grave observada en algunos pacientes con COVID-19, se tomaron estos hallazgos como una posibilidad biológica para iniciar estudios clínicos con este fármaco antiviral en pacientes con COVID-19.^{6,7}

El 25 de Junio de 2020, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, su sigla del inglés *European Medicines Agency*) autorizó la comercialización condicional del tratamiento con remdesivir en pacientes con COVID-19, uno de los mecanismos regulatorios de la Unión Europea, para facilitar el acceso temprano a los medicamentos que satisfacen una necesidad médica insatisfecha, incluso en situaciones de emergencia en respuesta a amenazas para la salud pública.⁸ El 22 de octubre de 2020, la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA, su sigla del inglés *Food and Drug Administration*) de los Estados Unidos autorizó Veklury® (remdesivir) para su utilización en pacientes adultos y pediátricos (mayores de 12 años de edad y con más de 40 kg de peso corporal) para el tratamiento de pacientes con COVID-19 que requiera hospitalización.⁹ En Argentina, al mes de Abril de 2021, la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) no ha autorizado su comercialización hasta el momento.¹⁰

Se realizó una evaluación de tecnología sanitaria, basada en evidencia proveniente de revisiones sistemáticas vivas y guías de práctica clínica de alta calidad metodológica para brindar parámetros actualizados y balanceados que sean de utilidad para la toma de decisiones en los diferentes niveles de gestión.

OBJETIVO

El objetivo del presente informe es evaluar parámetros de eficacia, seguridad y conveniencia de Remdesivir para el tratamiento de pacientes con COVID-19.

MÉTODOS

Las conclusiones del presente informe se sustentan en el análisis de los siguientes dominios:

EFFECTOS EN LA SALUD

Teniendo en cuenta la velocidad con la que la información relacionada a la pandemia aparece y se modifica ([link](#)), se desarrolló un protocolo sustentado en proyectos que resume activamente la evidencia científica a medida que la misma se hace disponible. Con este fin se utilizó la plataforma L-ove de Epistemikos para identificar revisiones sistemáticas “vivas”. Se seleccionaron aquellas con una calidad metodológica apropiada evaluada a través de la herramienta AMSTAR-2, y que a su vez llevaran un proceso de actualización frecuente.¹¹ De cada una de las revisiones sistemáticas identificadas se extractaron los efectos de la intervención sobre los desenlaces priorizados como importantes o críticos (mortalidad, ingreso en asistencia ventilatoria mecánica, duración de ventilación mecánica, duración de estadía hospitalaria, mejoría clínica al día 7-28, tiempo a la resolución de síntomas y eventos adversos graves) y la certeza en dichos efectos. Adicionalmente se extractaron datos relacionados a efectos de subgrupo potencialmente relevantes para la toma de decisión, con especial énfasis en el tiempo de evolución y la severidad de la enfermedad.

IMPLEMENTACIÓN

Este dominio contempla dos subdominios: la existencia de barreras y facilitadores en nuestro contexto para la implementación de la tecnología evaluada no consideradas en los otros dominios analizados, y los costos comparativos en relación con otras intervenciones similares. Con el objetivo de emitir un juicio de valor sobre la magnitud de dichos costos, se utilizó como comparador al tratamiento con dexametasona, que ha demostrado ser una intervención accesible y de beneficios importantes en el contexto analizado.

RECOMENDACIONES

Para la identificación de recomendaciones sustentadas en evidencia y actualizadas, se utilizó la plataforma [COVID recmap](#). Se seleccionaron aquellas guías con rigor metodológico apropiado según la herramienta AGREE II (> 70%) y se incorporaron sus recomendaciones al informe.¹²

CONCLUSIONES

Las conclusiones relacionadas a cada uno de los dominios analizados, y las conclusiones generales se construyeron siguiendo el siguiente esquema:

Efectos en la salud (se considera la magnitud de los efectos sobre desenlaces críticos y la certeza en dichos efectos)	El balance entre los efectos positivos y negativos probablemente favorece a la intervención	Los efectos positivos y negativos probablemente están balanceados	El balance entre los efectos positivos y negativos probablemente NO favorece a la intervención
	El balance entre los efectos positivos y negativos podría favorecer a la intervención	Los efectos positivos y negativos podrían estar balanceados	El balance entre los efectos positivos y negativos podría NO favorecer a la intervención
Implementación: barreras y costos	La intervención se encuentra ampliamente disponible y es fácilmente implementable. Costo comparativo pequeño definido como un costo menor o igual al de cinco tratamientos con dexametasona 6mg por día por diez días.	Existen complicaciones para adquirir o implementar la intervención. Costo comparativo moderado definido como un costo mayor al de cinco tratamientos con dexametasona 6mg por día por diez días, pero menor o igual al de 10 tratamiento con dexametasona 6mg por día por diez días .	Existen complicaciones mayores para adquirir o implementar la intervención. Costo comparativo grande definido como un costo mayor al de diez tratamientos con dexametasona 6mg por día por diez días
Recomendaciones	Las recomendaciones identificadas favorecen fuertemente la implementación de la intervención	Las recomendaciones identificadas no tienen una dirección clara	Las recomendaciones identificadas NO favorecen fuertemente la implementación de la intervención
	Las recomendaciones identificadas favorecen la implementación de la intervención en forma condicional		Las recomendaciones identificadas NO favorecen la implementación de la intervención en forma condicional
Conclusiones globales	El empleo de la tecnología probablemente resulte en mayores beneficios que consecuencias negativas	Los beneficios y consecuencias negativas resultantes del empleo de la tecnología probablemente se encuentren balanceados o, existe incertidumbre importante sobre las consecuencias de emplear la tecnología	El empleo de la tecnología probablemente resulte en mayores consecuencias negativas que beneficios
Todos los dominios	El efecto de la tecnología es incierto o no existe información.		

ACTUALIZACIÓN CONTÍNUA

La información relacionada a la tecnología evaluada en el presente informe será monitoreada en forma continua. En caso de identificarse información nueva que pudiese modificar las conclusiones alcanzadas, el contenido del informe se actualizará de manera inmediata.

RESULTADOS

EFFECTOS EN LA SALUD

Se identificaron tres revisiones sistemáticas que cumplen con los criterios de inclusión del presente informe.

	BMJ ¹³	COVID-NMA Consortium (Grupo Cochrane París) ¹⁴	PAHO ¹⁵
AMSTAR-2	ALTA CALIDAD	ALTA CALIDAD	MODERADA-ALTA CALIDAD
Última actualización	06/04/2021	02/04/21	26/03/2021
Análisis realizado	Metaanálisis en red	Metaanálisis por parejas	Metaanálisis por parejas
Certeza en la evidencia	GRADE	GRADE	GRADE

Las revisiones sistemáticas identificadas incluyeron 6 estudios aleatorizados para remdesivir en COVID-19 que aleatorizaron un total de 7797 pacientes.

Nombre del estudio	Criterio de inclusión e intervención	Características de la población	Tratamientos complementarios	Riesgo de sesgo
Spinner CD y col. ¹⁴	Pacientes leves y moderados (84% WHO score 3) N=384 asignado a remdesivir 200 mg al día, seguido de 100 mg al día durante 5 a 10 días y N=200 asignado a cuidados estándar	Edad media 57 ± 9 años, Género masculino 61,3%, hipertensión 42%, diabetes 40%, asma 14%, enfermedad coronaria 56%	Esteroides 17%, hidroxiclороquina 21,33%, lopinavir-ritonavir 11%, tocilizumab 4%	BMJ: Alto PAHO: Alto COVID-NMA Consortium: Moderado
Beigel JH y col. ¹⁵	Pacientes con COVID-19 incluyó 87% de pacientes severos o críticos con WHO score de 5 a 7. N=541 asignado a remdesivir 200 mg el día 1 (dosis de carga), seguido de 100 mg día (mantenimiento) día 2 hasta el 10 o hasta alta hospitalaria o muerte y N=522 asignado a cuidado estándar	Edad media 58,9 ± 15, masculino 64,3%, hipertensión 49,6%, diabetes 29,7%, enfermedad pulmonar crónica 7,6%, enfermedad coronaria 11,6%,	NR	BMJ: Bajo PAHO: Bajo COVID-NMA Consortium: Bajo
Pan H y col. ¹⁶	Pacientes con COVID-19 Moderado (WHO score 3 el 28%) a severos y críticos (WHO score 6 o 7 el 71%) N=2.743 asignado a remdesivir 200 mg una vez, seguido de 100 mg al día durante 10 días y	edad <70 años 61%, masculino 62%, diabetes 25%, EPOC 6%, asma 5%, enfermedad coronaria 21%	Esteroides 15,1%, plasma de convalecencia 0,5%, anti IL6 2,1%	BMJ: Alto PAHO: Moderado COVID-NMA Consortium: Bajo

	N=2.708 asignados a cuidado estándar			
Wang y col. ¹⁷	Pacientes con COVID-19 severos (WHO score 4 y 5). N=116 asignados a remdesivir 200 mg el día 1, seguido de 100 mg los días 2 a 10 y N=79 asignado a estándar de cuidado	Edad media 65 ± 7,5 años, género masculino 60,5%, hipertensión 43%, diabetes 23,7%	Esteroides 65,6%, lopinavir-ritonavir 28,4%, IFN 32,2%, ATB 91,1%	BMJ: Bajo PAHO: Bajo COVID-NMA Consortium: Moderado
Goldman y col. ¹⁸	Pacientes hospitalizados con COVID-19 severa. 200 asignados a remdesivir (5 días) 200 mg una vez seguido 100 mg durante 5 días y 197 asignado a remdesivir (10 días)	Edad media 61,5 ± 20 años, Género masculino 63,7%, hipertensión 49,8%, diabetes 22,6%, asma 12,3%	NR	BMJ: No incluido PAHO: Moderado COVID-NMA Consortium: No incluido
Mahajan y col. ¹⁹	Pacientes con infección leve a severa (75% WHO score 4 y 24% WHO score 5) por COVID-19. N=34 asignados a remdesivir 200mg una vez seguido de 100mg por día por 5 días, y N=36 asignados a estándar de cuidado.	Edad media 57,7 ± 13,1, género masculino 65,5%, hipertensión 45,7%, diabetes 60%, asma 1,4%, enfermedad cardiovascular 12,9%, enfermedad renal crónica 4,3%	NR	BMJ: No incluido PAHO: Alto COVID-NMA Consortium: No incluido

NR: no reporta; IFN=interferón; ATB=antibióticos

A continuación, se describen los efectos absolutos y la certeza en dichos efectos de remdesivir para pacientes con COVID-19 según reportado por las revisiones identificadas:

	PAHO	Cochrane París	BMJ	Conclusión	
Mortalidad	-0,8% (-2,7% a 1,3%)	-1,1 % (-3% a 1,2%)	-1,1% (-8,6% a 1,5%)	Remdesivir podría asociarse a una reducción pequeña en la mortalidad	
	Baja ○○⊕⊕	Moderada ○⊕⊕⊕	Baja ○○⊕⊕		
Ventilación mecánica	-5% (-9,9% a --3,1%)	-6,2% (-8.7% a -2,9%)	-2,6% (-5,1% a -0,2%)	Remdesivir podría reducir los requerimientos de ventilación mecánica invasiva	
	Baja ○○⊕⊕	Moderada ○⊕⊕⊕	Baja ○○⊕⊕		
Duración de la ventilación mecánica			-1,3 (-4,3 a 1,5)	Remdesivir podría reducir la duración de la ventilación mecánica invasiva	
			Baja ○○⊕⊕		
Mejoría clínica al día 7-28	10,3% (1,8% a 20%)	4,6% (-0,8% a 9,9%)		Remdesivir podría mejorar el tiempo a la resolución de los síntomas	
	Baja ○○⊕⊕	Moderada ○⊕⊕⊕			
Tiempo a la resolución de síntomas			-2 (-4,1 a 0,7)		
			Moderada ○⊕⊕⊕		
Eventos adversos serios	-2% (-5,3% a -3,4%)	-6,5% (-9,6% a -3%)	0,1% (-0,6% a 2,6%)	Remdesivir probablemente no aumente el riesgo de eventos adversos severos	
	Baja ○○⊕⊕	Moderada ○⊕⊕⊕	Moderada ○⊕⊕⊕		

La mayoría de los estudios analizados (5 de 6) incluyeron pacientes con enfermedad severa a crítica ya que la mortalidad promedio varió entre 8,3% y 12,6%. Uno de los estudios incluyó pacientes leves con una mortalidad del 2%. En relación con el desenlace mortalidad se postuló un posible efecto de subgrupo en el que remdesivir reduciría la mortalidad en pacientes con enfermedad menos severa mientras que no afectaría la mortalidad en pacientes con enfermedad más severa. Sin embargo, el análisis de credibilidad del efecto de subgrupo resultó moderado por lo que continúa siendo incierto si existe o no un efecto diferencial de remdesivir según la severidad de la enfermedad.¹³

Remdesivir podría reducir marginalmente la mortalidad y los requerimientos de ventilación invasiva, también podría incrementar la velocidad de resolución de los síntomas. Sin embargo, la certeza en los mencionados efectos es baja ○○⊕⊕.

Remdesivir probablemente no se asocia a eventos adversos severos con moderada certeza ○⊕⊕⊕.

Es incierto el efecto modificador de la severidad en la mortalidad global en pacientes tratados con remdesivir.

IMPLEMENTACION

Barreras y facilitadores

Remdesivir no se encuentra hasta el momento (19 de Abril 2021) disponible en Argentina ni se encuentra aprobado por ANMAT.¹⁰

Costos

De acuerdo con el comunicado de prensa realizado por la empresa farmacéutica Gilead el día 29 de Junio de 2020, el costo de adquisición establecido "...para garantizar un acceso amplio y equitativo en un momento de urgente necesidad mundial, hemos establecido un precio para los gobiernos de los países en desarrollo de USD 390 por vial.²⁰ Según los patrones de tratamiento actuales, se espera que la gran mayoría de los pacientes reciban un curso de tratamiento de 5 días con 6 viales de remdesivir, lo que equivale a USD 2,340 por paciente". El costo del tratamiento total para COVID-19 con dexametasona a 6mg por día por diez días, teniendo en cuenta el precio de venta al público, sería aproximadamente de ARS 3,859 correspondientes a USD 42 (abril/2021).^{21,22}

Se identificaron barreras mayores para la implementación de remdesivir en Argentina y el costo comparativo respecto a la dexametasona sería elevado.

RECOMENDACIONES

Se identificaron cinco recomendaciones de las cuales cuatro cumplen con los criterios de inclusión del presente informe. La recomendación de la National Health institute (NIH)²⁵ fue excluida ya que el rigor metodológico fue calificado como insuficiente (<70%):

	IDSA ²³	WHO ²⁴	Australian guidelines ²⁶	Ministerio de Salud de Chile ²⁷
AGREE	Alcance y propósito: 80,6% Rigor de metodológico: 79,2% Independencia editorial: 91,7%	Alcance y propósito: 86,1% Rigor de metodológico: 87.5% Independencia editorial: 91,7%	Alcance y propósito: 83,3% Rigor de desarrollo: 74% Independencia editorial: 70,8%	Alcance y propósito: 82% Rigor de desarrollo: 78% Independencia editorial: 80%
Última actualización	2 de Diciembre de 2020	31 de Marzo de 2021	18 de Enero de 2021	2 de Diciembre de 2020
Metodología	GRADE	GRADE	GRADE	GRADE
El cuerpo de evidencia utilizado se encuentra actualizado	NO	SI	SI	NO

A continuación, se describen las recomendaciones identificadas que cumplen con los criterios de inclusión de presente informe:

	Recomendación	Fuerza	
IDSA ²³	Para indicar Remdesivir a pacientes hospitalizados con COVID-19 grave, el panel de IDSA sugiere remdesivir en lugar de ningún tratamiento antiviral.	Condicional	■
	En pacientes con COVID-19 ingresados en el hospital sin la necesidad de oxígeno suplementario y una saturación de oxígeno > 94% en el aire de la habitación, IDSA sugiere contra el uso rutinario de remdesivir.	Condicional	
WHO ²⁴	Para NO indicar remdesivir a pacientes con COVID-19	Condicional	■
Guías Australianas ²⁶	Para indicar remdesivir en adultos hospitalizados con COVID-19 de moderado a grave que no requieran ventilación mecánica.	Condicional	■
Ministerio de salud de Chile ²⁷	En personas con COVID-19 se sugiere no utilizar remdesivir como parte del tratamiento estándar	Condicional	■

Todas las recomendaciones identificadas resultaron condicionales, pero con dirección variable.

CONCLUSIONES

El cuerpo de evidencia disponible hasta el momento muestra que remdesivir podría asociarse a beneficios modestos sin eventos adversos severos. La certeza en los efectos de remdesivir sobre la salud de pacientes con COVID-19 es baja.

Remdesivir no se encuentra disponible en Argentina. La dificultad para su adquisición en el país y el elevado costo comparativo de esta intervención podría afectar la distribución equitativa de la misma y su disponibilidad en un contexto de alta demanda.

Las guías de práctica clínica identificadas entregan recomendaciones condicionales pero discordantes en cuanto a su dirección.

Efectos en la salud	Remdesivir podría asociarse a beneficios modestos (baja certeza ○○⊕⊕)	■
Implementación: barreras y costo comparativo	Existen barreras mayores para su implementación y el costo comparativo elevado	■
Recomendaciones	Recomendaciones condicionales con dirección variable	■

PACIENTES CON ENFERMEDAD MODERADA, GRAVE O CRÍTICA

El empleo de remdesivir podría asociarse con beneficios modestos para los pacientes con COVID-19, sin embargo, la certeza en dichos beneficios es baja. La dificultad para su adquisición en el país y el elevado costo comparativo de esta intervención, podría afectar la distribución equitativa de la misma y su disponibilidad en un contexto de alta demanda.

PACIENTES CON ENFERMEDAD LEVE O DE RECIENTE COMIENZO

La evidencia sobre los efectos de remdesivir en pacientes con enfermedad leve o de reciente comienzo es escasa. Los análisis realizados no sugieren un efecto diferencial según la gravedad de la enfermedad. El potencial empleo de remdesivir en este escenario, resultaría en dificultades sustanciales derivadas de sus elevados costos y las barreras que dificultan su implementación y afectaría su disponibilidad en un contexto de alta demanda.

REFERENCIAS

1. World Health Organization (WHO). Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>. Published 2021. Accessed April 15, 2021.
2. Ministerio de Salud de la Nación Argentina. Informes diarios. <https://www.argentina.gob.ar/coronavirus/informes-diarios>. Published 2021. Accessed April 15, 2021.
3. Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. 2020;30(3):269-271. doi:10.1038/s41422-020-0282-0
4. Brown AJ, Won JJ, Graham RL, et al. Broad spectrum antiviral remdesivir inhibits human endemic and zoonotic deltacoronaviruses with a highly divergent RNA dependent RNA polymerase. *Antiviral Res*. 2019;169:104541. doi:10.1016/j.antiviral.2019.104541
5. Tchesnokov EP, Feng JY, Porter DP, Götte M. Mechanism of Inhibition of Ebola Virus RNA-Dependent RNA Polymerase by Remdesivir. *Viruses*. 2019;11(4). doi:10.3390/v11040326
6. Williamson BN, Feldmann F, Schwarz B, et al. Clinical benefit of remdesivir in rhesus macaques infected with SARS-CoV-2. *Nature*. 2020;585(7824):273-276. doi:10.1038/s41586-020-2423-5
7. de Wit E, Feldmann F, Cronin J, et al. Prophylactic and therapeutic remdesivir (GS-5734) treatment in the rhesus macaque model of MERS-CoV infection. *Proc Natl Acad Sci*. 2020;117(12):6771 LP - 6776. doi:10.1073/pnas.1922083117

8. European Medicines Agency (EMA). First COVID-19 treatment recommended for EU authorisation. <https://www.ema.europa.eu/en/news/first-covid-19-treatment-recommended-eu-authorisation>. Published 2020. Accessed April 15, 2020.
9. U.S Food and Drug Administration. FDA Approves First Treatment for COVID-19. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-treatment-covid-19>. Published 2020. Accessed April 15, 2020.
10. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Remdesivir. <http://www.anmat.gov.ar/resultados.asp?cx=018082787451070703178%3Arx-vbt5pdfu&cof=FORID%3A10&ie=UTF-8&q=remdesivir&sa=Buscar>. Published 2021. Accessed April 15, 2021.
11. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:j4008. doi:10.1136/bmj.j4008
12. Brouwers MC, Kerkvliet K, Spithoff K. The AGREE Reporting Checklist: a tool to improve reporting of clinical practice guidelines. *BMJ*. 2016;352. doi:10.1136/bmj.i1152
13. Siemieniuk RAC, Bartoszko JJ, Ge L, et al. Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2020;370. doi:10.1136/bmj.m2980
14. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, et al. Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;324(11):1048-1057. doi:10.1001/jama.2020.16349
15. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med*. 2020;383(19):1813-1826. doi:10.1056/NEJMoa2007764
16. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 — Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med*. 2021;384(6):497-511. doi:10.1056/NEJMoa2023184
17. Wang Y, Zhang D, Du G, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2020;395(10236):1569-1578. doi:10.1016/S0140-6736(20)31022-9
18. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, et al. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(19):1827-1837. doi:10.1056/NEJMoa2015301
19. Mahajan L, Singh AP, Gifty. Clinical outcomes of using remdesivir in patients with moderate to severe COVID-19: A prospective randomised study. *Indian J Anaesth*. 2021;65(Suppl 1):S41-S46. doi:10.4103/ija.IJA_149_21
20. Gilead. Press Realeses. An Open Letter from Daniel O'Day, Chairman & CEO, Gilead Sciences. <https://www.gilead.com/news-and-press/press-room/press-releases/2020/6/an-open-letter-from-daniel-oday-chairman--ceo-gilead-sciences>. Published 2020. Accessed April 15, 2021.
21. Kairos Web. Dexametasona. <https://ar.kairosweb.com/?s=dexametasona>. Published 2021. Accessed April 15, 2021.
22. Banco Nación Argetina. Cambio de divisas. <https://www.bna.com.ar/Personas>. Published 2021. Accessed April 15, 2021.
23. Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Clin Infect Dis*. April 2020. doi:10.1093/cid/ciaa478
24. World Health Organization (WHO). Therapeutics and COVID-19: living guideline. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2021.1>. Published 2021.

Accessed April 15, 2021.

25. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Published 2021. Accessed April 15, 2021.
26. Australian National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce. Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19. <https://covid19evidence.net.au/>. Published 2021. Accessed April 15, 2021.
27. Ministerio de Salud de Chile. Recomendaciones clínicas basadas en evidencia. Coronavirus/ COVID-19. Uso remdesivir como parte del tratamiento estándar. <https://diprece.minsal.cl/temas-de-salud/temas-de-salud/guias-clinicas-no-ges/guias-clinicas-no-ges-enfermedades-transmisibles/covid-19/recomendaciones/uso-remdesivir-como-parte-del-tratamiento-estandar/>. Published 2021. Accessed April 15, 2021.

argentina.gob.ar/salud