

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-19
N°1

Fecha de realización: 15 de abril de 2021

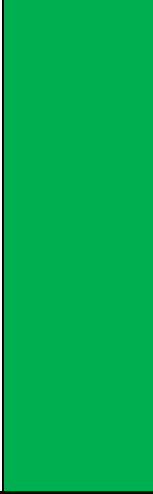
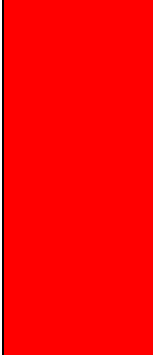
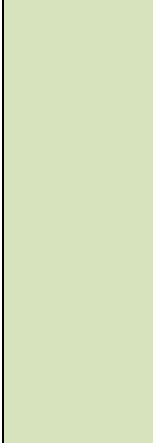
Fecha de última actualización: 3 de junio de 2022



Ministerio de Salud
Argentina

RESUMEN EJECUTIVO

Conclusiones por dominio

Efectos en la salud	<p>En pacientes con enfermedad leve o de reciente comienzo y factores de riesgo para progresión a enfermedad severa, remdesivir podría disminuir las hospitalizaciones, aumentar la velocidad para la mejoría clínica y resolución de los síntomas. Sin embargo, la magnitud de la reducción solo resulta importante (mayor a 1%) para pacientes sin esquema de vacunación completo o con riesgo de respuesta inmune inapropiada.</p> <p>En pacientes hospitalizados con enfermedad severa, el remdesivir probablemente reduce la mortalidad y la necesidad de ventilación mecánica invasiva, y podría mejorar el tiempo de resolución de los síntomas, sin aumentar los eventos adversos serios.</p>	
Implementación: barreras y costo comparativo	<p>A pesar que remdesivir se encuentra autorizado para su comercialización en Argentina, existen algunas situaciones que podrían constituir barreras para el acceso. La vía de administración endovenosa podría no ser aceptada en personas con enfermedad leve. Además, el costo del tratamiento es muy elevado y existe una extensa población objetivo, sobre todo en el escenario de enfermedad leve de reciente diagnóstico, para la aplicación de este tratamiento.</p>	
Recomendaciones	<p>Las guías de práctica clínica de alta calidad metodológica actualizadas recomiendan el tratamiento con remdesivir condicionado a aquellos pacientes no graves con mayor riesgo de hospitalización. También sugieren en forma condicional utilizar remdesivir en pacientes hospitalizados que requieren oxígeno y recomiendan fuertemente no utilizar en adultos hospitalizados con COVID-19 que requieran ventilación no invasiva o invasiva. En el contexto local, se sugiere valorar el acceso, la factibilidad de implementación, la cobertura de vacunación y la forma de administración.</p>	

Conclusiones por población**Personas expuestas al SARS-COV-2**

Remdesivir NO ha sido evaluado en esta población.	
---	--

Pacientes con enfermedad leve o de reciente comienzo y con factores de riesgo para progresión a enfermedad severa, vacunados sin riesgo de falla en la respuesta inmune (categorías 3 y 4 de NIH)

<p>Remdesivir podría no tener un efecto importante en las hospitalizaciones. Existe incertidumbre sobre su efecto en la mejoría clínica o el tiempo necesario para la resolución de los síntomas, mientras que podría no tener efecto sobre los eventos adversos serios.</p> <p>La vía de administración endovenosa podría no ser aceptada en personas con enfermedad leve. Además, el costo del tratamiento es muy elevado y existe una extensa población objetivo para la aplicación de este tratamiento. Las guías de práctica clínica no abordan su uso en pacientes leves con bajo riesgo de progresión a enfermedad grave.</p>	
--	--

Pacientes con enfermedad leve o de reciente comienzo y con factores de riesgo para progresión a enfermedad severa, no vacunados y/o con riesgo de falla en la respuesta inmune (categorías 1 y 2 de NIH)

<p>Remdesivir podría disminuir las hospitalizaciones y aumentar la velocidad para la mejoría clínica y resolución de los síntomas sin aumentar los eventos adversos serios.</p> <p>La vía de administración endovenosa podría no ser aceptada en personas con enfermedad leve. Además, el costo del tratamiento es muy elevado y existe una extensa población objetivo para la aplicación de este tratamiento. Las guías sugieren el tratamiento con remdesivir condicionado a aquellos pacientes no graves con mayor riesgo de hospitalización.</p>	
--	--

Pacientes con enfermedad severa o crítica

<p>Remdesivir probablemente reduzca la mortalidad y la necesidad de asistencia ventilatoria mecánica y reduce el tiempo para la mejoría clínica, sin aumentar los eventos adversos serios.</p> <p>Las guías de práctica clínica sugieren utilizar remdesivir en forma condicional en pacientes hospitalizados que requieren oxígeno y recomiendan fuertemente NO utilizar en adultos hospitalizados con COVID-19 que requieran ventilación no invasiva o invasiva. En el contexto local, se sugiere valorar el acceso, la factibilidad de implementación, la cobertura de vacunación y la forma de administración, teniendo en cuenta que la administración debe ser lo más temprana posible en el curso de la enfermedad y ser administrado dentro de los 7 días siguientes al inicio de la enfermedad.</p>	
--	--

GRUPO DE TRABAJO

Grupo Actualización COVID-19: Ariel Izcovich - Fernando Tortosa

Supervisión CONETEC: Manuel Donato

Se agradece la contribución financiera y técnica de la Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS) para el desarrollo de esta publicación. Los puntos de vista u opiniones contenidos en ella son exclusivos de los autores y no representan necesariamente los de la OPS/OMS.

Contacto: conetec.msal@gmail.com

Conflictos de interés: No se presentaron.

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 Mayo del 2022 se ha reportado aproximadamente para Argentina más de 9.800.000 casos confirmados y 128.653 muertes.(2,3) Sin embargo, desde la implementación de las vacunas contra el COVID-19 hasta esta fecha, nuestro país cuenta aproximadamente con un 90,4% de la población con al menos una dosis, siendo del 82,1% los que cuentan con esquema completo y el 46,1% con una dosis de refuerzo.(3)

Las estrategias terapéuticas para el manejo de pacientes con COVID-19 se han propuesto con dos focos bien definidos: 1) Intervenciones para pacientes con enfermedad severa o crítica que tienen por objetivo reducir la mortalidad; 2) Intervenciones para pacientes con enfermedad leve de reciente diagnóstico que tienen por objetivo primario el de evitar la progresión a enfermedad severa reduciendo de esta manera tanto la mortalidad como las hospitalizaciones. En este sentido, desde el comienzo de la pandemia, la comunidad científica se ha enfocado en la búsqueda y desarrollo de intervenciones novedosas, y en resignificar diferentes tipos de fármacos que se utilizan con otras indicaciones. (4) Existen criterios bien definidos para identificar a los pacientes con enfermedad severa o crítica con riesgo elevado de muerte.(5) Por el contrario la identificación de pacientes con enfermedad leve de reciente diagnóstico con riesgo elevado de desarrollar enfermedad severa que requiere hospitalización resulta más complicada. El riesgo de progresión a enfermedad severa es sustancialmente mayor para aquellos que presentan factores de riesgo y que no están vacunados (no recibieron un esquema de vacunación completo) o que están vacunados pero no se espera que desarrollen una respuesta inmunitaria adecuada a la vacuna (<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/underlyingconditions-sp.html>).(6) COVID-NET es un sistema de vigilancia poblacional que recopila datos sobre hospitalizaciones asociadas con COVID-19 confirmadas por laboratorio entre niños y adultos a través de una red de más de 250 hospitales de cuidados, en diferentes regiones de Estados Unidos donde se recopilan además datos adicionales sobre el estado de vacunación para casos individuales.(6) Este sistema de vigilancia muestra las tasas semanales de hospitalizaciones por COVID-19 según rango etario y estado de vacunación de la población. La tasa de hospitalizaciones mensuales asociadas a COVID-19 cada 100.000 habitantes en adultos ≥ 18 años (noviembre de 2021) es 190/100.000 habitantes al mes en no vacunados comparado 12,6/100.000 habitantes al mes en aquellos con esquema de vacunación completa.(7) Esta información, junto con los resultados de múltiples estudios poblacionales, dejan en claro la que hasta el momento la vacunación es la estrategia más efectiva para evitar hospitalizaciones, con una reducción aproximada de diez veces en el riesgo de padecer este desenlace.(8–11) De esta forma, el estado de vacunación se torna una variable esencial en el proceso de evaluación de cualquier intervención destinada a tratar pacientes con COVID-19 leve de reciente diagnóstico.

El Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos (NIH, su sigla del inglés *National Institutes of Health*) realizó, con el fin de abordar esta situación, una declaración provisional para brindar orientación sobre qué personas podrían recibir el mayor beneficio de las terapias anti-SARS-CoV-2.(12) Este panel propuso los siguientes cuatro grupos de riesgo con enfermedad leve de reciente comienzo,

que podrían beneficiarse de tratamientos específicos y los ordenó de mayor riesgo (categoría 1) a menor riesgo (categoría 4). La clasificación se realizó en función de 4 elementos clave: edad, estado de vacunación, estado inmunitario y factores de riesgo clínico.(12)

Los grupos se enumeran por nivel en orden descendente de riesgo y prioridad para recibir tratamientos:

Nivel	Grupo de riesgo
1	<ul style="list-style-type: none"> • No se espera que las personas inmunocomprometidas desarrollen una respuesta inmunitaria adecuada a la vacuna contra el COVID-19 o la infección por SARS-CoV-2 debido a sus afecciones subyacentes, independientemente del estado de la vacuna (consulte Condiciones inmunocomprometidas a continuación); o • Individuos no vacunados con mayor riesgo de enfermedad grave (cualquier persona ≥ 75 años o cualquier persona ≥ 65 años con factores de riesgo adicionales).
2	<ul style="list-style-type: none"> • Individuos no vacunados con riesgo de enfermedad grave no incluidos en el Nivel 1 (cualquier persona ≥ 65 años o cualquier persona < 65 años con factores de riesgo clínicos)
3	<ul style="list-style-type: none"> • Individuos vacunados con alto riesgo de enfermedad grave (cualquier persona ≥ 75 años o cualquier persona ≥ 65 años con factores de riesgo clínicos) <p>Nota: las personas vacunadas que no han recibido una dosis de refuerzo de la vacuna COVID-19 probablemente tengan un mayor riesgo de enfermedad grave; los pacientes en esta situación dentro de este nivel deben ser priorizados para el tratamiento.</p>
4	<ul style="list-style-type: none"> • Individuos vacunados con riesgo de enfermedad grave (cualquier persona ≥ 65 años o cualquier persona < 65 años con factores de riesgo clínico) <p>Nota: las personas vacunadas que no han recibido una dosis de refuerzo de la vacuna COVID-19 probablemente tengan un mayor riesgo de enfermedad grave; los pacientes en esta situación dentro de este nivel deben ser priorizados para el tratamiento.</p>

El presente informe pretende evaluar si el uso 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 del ébola en 2014.(13) 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 los coronavirus zoonóticos MERS, así como los coronavirus humanos circulantes HCoV-OC43 y HCoV-229E, agentes causantes del resfriado común.(14) Recientemente, también ha demostrado su actividad in vitro frente al SARS-CoV-2.(15) 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. 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.(16,17)

El 25 de junio de 2020, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, su sigla del inglés *European Medicines Agency*) autorizó la comercialización condicional, uno de los mecanismos regulatorios de la Unión Europea, del tratamiento con remdesivir en pacientes con COVID-19 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.(18) 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 la comercialización de remdesivir (Veklury®) 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.(19) En Argentina, al mes de Abril de 2021, la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) autorizó su comercialización 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 con neumonía que requieran oxígeno complementario.(20)

OBJETIVO

El objetivo del presente informe es evaluar parámetros de eficacia, seguridad, conveniencia y recomendaciones disponibles acerca del empleo de remdesivir para el tratamiento de pacientes con COVID-19 en Argentina.

MÉTODOS

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

EFECTOS EN LA SALUD

Teniendo en cuenta la velocidad con la que la información relacionada a la pandemia aparece y se modifica, 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 Epistemonikos <https://app.iloveevidence.com/topics> 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.(21) De cada una de las revisiones sistemáticas identificadas se extractaron los efectos de la intervención sobre los desenlaces priorizados como importantes o críticos y la certeza en dichos efectos. Para la priorización de los desenlaces se adoptó una perspectiva desde el paciente considerando sus potenciales preferencias. La selección se realizó por consenso entre los autores y supervisores del informe considerando los resultados de múltiples ejercicios de priorización publicados, realizados en el marco del desarrollo de distintas guías de práctica clínica. Se seleccionaron “mortalidad”, “ingreso en asistencia ventilatoria mecánica”, “tiempo hasta resolución de síntomas”, “hospitalización”, “eventos adversos graves” como desenlaces críticos. Adicionalmente, se extractaron datos relacionados con efectos de subgrupo potencialmente relevantes para la toma de decisión, con especial énfasis en el tiempo de evolución, la severidad de la enfermedad y el estado de vacunación. En los casos en que no fue reportado por las revisiones sistemáticas incluidas, se calculó el efecto absoluto de las intervenciones en pacientes vacunados, tomando el riesgo basal reportado para pacientes no vacunados multiplicado por un riesgo relativo de 0,1 según el efecto de la vacunación observado en distintos estudios y sistemas de vigilancia. (8,10,22,23) Para confeccionar las conclusiones en el efecto de las intervenciones evaluadas sobre los desenlaces priorizados, utilizamos lineamientos publicados, específicamente desarrollados a tal fin. (24)

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, en pacientes hospitalizados 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. (25)

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
	El balance entre los efectos positivos y negativos de la tecnología es incierto porque la certeza en la evidencia es muy baja o porque no hay información		
Implementación: barreras y costos	La intervención se encuentra ampliamente disponible, es fácilmente implementable y el costo comparativo es 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 y/o el costo comparativo es moderado (definido como un costo mayor al de cinco tratamientos con dexametasona 6mg por día por diez días, pero menor o igual al de diez tratamientos con dexametasona 6mg por día por diez días).	Existen complicaciones mayores para adquirir o implementar la intervención y/o el costo comparativo es 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 tecnología	Las recomendaciones identificadas no tienen una dirección clara	Las recomendaciones identificadas NO favorecen fuertemente la implementación de la tecnología

	Las recomendaciones identificadas favorecen la implementación de la tecnología en forma condicional		Las recomendaciones identificadas NO favorecen la implementación de la tecnología en forma condicional
	No identificamos recomendaciones que cumplan con los criterios de inclusión del informe.		
Conclusiones globales	<p>El empleo de la tecnología probablemente resulte en mayores beneficios que consecuencias negativas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Balance favorable entre los efectos positivos y negativos en la salud + ausencia de barreras mayores para la implementación 	<p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Balance favorable entre los efectos positivos y negativos en la salud + barreras importantes para la implementación • Balance equilibrado en los efectos en salud + ausencia de barreras mayores para implementación 	<p>El empleo de la tecnología probablemente resulte en mayores consecuencias negativas que beneficios:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Balance desfavorable entre los efectos positivos y negativos en la salud • Balance incierto en los efectos en salud • Balance equilibrado en los efectos en salud + barreras mayores para implementación • Balance favorable en los efectos en salud + barreras mayores para implementación

ACTUALIZACIÓN CONTINUA

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

EFECTOS EN LA SALUD

Se identificaron tres revisiones sistemáticas que cumplieron con los criterios de inclusión del presente informe y reportaron resultados:

	PAHO (26)	COVID-NMA (27)	BMJ (28)
AMSTAR-2	MODERADA-ALTA CALIDAD	MODERADA-ALTA CALIDAD	ALTA CALIDAD
Última actualización	04/05/2022	10/05/2022	06/04/2021
Análisis realizado	Metaanálisis por parejas	Metaanálisis por parejas	Metaanálisis en red
Certeza en la evidencia	GRADE	GRADE	GRADE

Las revisiones sistemáticas identificadas incluyeron 12 estudios aleatorizados para remdesivir en COVID-19 que aleatorizaron un total de 9869 pacientes.

Nombre del estudio	Criterio de inclusión e intervención	Características de la población	Tratamientos complementarios	Riesgo de sesgo
Spinner CD y col. (29)	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%, hidroxycloquina 21,33%, lopinavir-ritonavir 11%, tocilizumab 4%	BMJ: Alto PAHO: Alto COVID-NMA Consortium: Moderado
Beigel JH y col. (30)	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 cols. (31) 2020	Pacientes con COVID-19 Moderado (WHO score 3 el 28%) a severos y críticos (WHO score 6 o 7 el 71%)	edad <70 años 61%, masculino 62%, diabetes 25%, EPOC 6%, asma	Esteroides 15,1%, plasma de convalecencia	BMJ: Alto PAHO: Moderado

	N=2.743 asignado a remdesivir 200 mg una vez, seguido de 100 mg al día durante 10 días y N=2.708 asignados a cuidado estándar	5%, enfermedad coronaria 21%	0,5%, anti IL6 2,1%	COVID-NMA Consortium: Bajo
Wang y col.(32) 2021	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.(33) 2021	Pacientes hospitalizados con COVID-19 severa. N=200 asignados a remdesivir (5 días) 200 mg una vez seguido 100 mg durante 5 días y N=197 asignados 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: Moderado PAHO: Moderado COVID-NMA Consortium: N/A
Mahajan y col.(34) 2021	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
Abd-Elsalam y cols. (35) 2021	Pacientes con COVID-19 leve a moderado. N = 100 asignados a remdesivir 200mg una vez seguida por 100 mg al día durante 10 días y N = 100 asignados al mejor estándar de cuidado.	Edad media 53 ± 15, hombre 59,5%, hipertensión 33%, diabetes 34%	NR	BMJ: No incluido PAHO: Alto COVID-NMA Consortium: Alto
Sarhan y cols. (36) 2021	Pacientes con COVID-19 grave a crítica. N = 52 asignados a Remdesivir 200 mg una vez seguido de 100 mg al día durante 5 días más tocilizumab y N = 56 asignados a HCQ 400 mg una vez seguido de	Edad media 57, hombre 72%, hipertensión 61,7%, diabetes 47,6%, EPOC 2,8%, asma 13,1%	Hidroxicloroquina 52.3%, tocilizumab 100%,	BMJ: No incluido PAHO: Alto COVID-NMA Consortium: Alto

	200 mg al día durante 5 días más tocilizumab			
Gottlieb y cols. 2021 (37)	Pacientes con COVID-19 leve. N = 279 asignado a remdesivir 200 mg una vez seguida por 100 mg en los días dos y tres y N = 283 asignados al mejor estándar de cuidado.	Edad media 50 ± 15, hombre 53,1%, hipertensión 47,7%, diabetes 61,6%, EPOC 24%, ERC 3,2%, inmunosupresión 4,1%, cáncer 5,3%, obesidad 55,2%	NR	BMJ: No incluido PAHO: Bajo COVID-NMA Consortium: Moderado
Ali y cols. 2021 (38)	Pacientes con COVID-19 moderado a crítico N = 170 asignados a remdesivir 200 mg una vez seguida por 100 mg al día durante 10 días y N = 153 asignados al mejor estándar de cuidado.	NR	NR	BMJ: No incluido PAHO: Alto COVID-NMA Consortium: Alto
Ader y cols 2022 (39) pre-print (DisCoVeRy)	Participantes hospitalizados ≥18 años de edad infección por SARS-CoV-2 confirmada por laboratorio y COVID-19 moderada a crítica. N = 857. N = 429 recibieron remdesivir Dosis inicial: 200 mg IV el primer día -Dosis de mantenimiento: 100 mg IV una vez al día durante 5-9 días y N = 418 al mejor estándar de cuidado	Obesidad 284 (34,1%), Enfermedad cardíaca crónica 234 (27,9%), Diabetes mellitus 225 (26,8%), Enfermedad pulmonar crónica 151 (18,0%), Enfermedad renal crónica (estadio 1 a 3) 55 (6,6%), Auto-enfermedad inflamatoria 41 (4,9 %), hemopatía maligna 36 (4,8 %), trastorno neurológico crónico (incluida la demencia) 37 (4,4 %), fumador actual 32 (4 %)	No vacunados 100%	BMJ: No incluido PAHO: Moderado COVID-NMA Consortium: Moderado
Barratt-Due A. 2022 (40) peer-review (Nor-Solidarity)	Participantes hospitalizados ≥18 años de edad infección por SARS-CoV-2 confirmada por laboratorio y hospitalizados. N = 101. N	Edad media 59,8 ± 15,3, género masculino 65,7%, hipertensión 30,6%, diabetes 17,2%,	Vacunados = NR	BMJ: No incluido PAHO: Bajo

= 43 recibieron remdesivir Dosis inicial: 200 mg/día IV- Dosis de mantenimiento: 100 mg/día hasta por 9 días y N = 58 cuidados estándar	enfermedad cardiovascular 15,6%, tabaquismo 9,4%	COVID-NMA Consortium: Bajo
--	--	-------------------------------

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 lo reportado por las revisiones identificadas:

	PAHO (26)		COVID-NMA (27)		BMJ (28)		Conclusión
Mortalidad al día 28	Riesgo en pacientes sin remdesivir 16%	Riesgo en pacientes con remdesivir 14,9%	Riesgo en pacientes sin remdesivir 11,1%	Riesgo en pacientes con remdesivir 10,1%	Riesgo en pacientes sin remdesivir 0,6%	Riesgo en pacientes con remdesivir 0,4%	Probablemente tenga un efecto pequeño para disminuir la mortalidad en pacientes con enfermedad severa
	1,1% menos riesgo (desde 1,8% menos hasta 0,5% más)		1% menos riesgo (desde 2,9% menos hasta 1,2% más)		0,2% menos riesgo (desde 0,4% menos hasta 0,1% más)		
	Moderada ⊕⊕⊕○		Moderada ⊕⊕⊕○		Baja ⊕⊕○○		
Necesidad de asistencia ventilatoria mecánica	Riesgo en pacientes sin remdesivir ** 17,3%	Riesgo en pacientes con remdesivir 13%			Riesgo en pacientes sin remdesivir * 0,8%	Riesgo en pacientes con remdesivir 0,3%	Probablemente disminuya la necesidad de asistencia ventilatoria mecánica en pacientes con enfermedad severa
	4,2% menos riesgo (desde 7,6% menos hasta 0,7% más)				0,5% menos riesgo (desde 0,7% menos hasta 0,8% más)		
	Moderada ⊕⊕⊕○				Muy Baja ⊕○○○		
Admisión hospitalaria en NO vacunados	Riesgo en pacientes sin remdesivir * 4,8%	Riesgo en pacientes con remdesivir 1,3%			Riesgo en pacientes sin remdesivir * 10%	Riesgo en pacientes con remdesivir 2,7%	Podría disminuir las internaciones en pacientes leves de alto riesgo.
	3,5% menos riesgo (desde 4,3% menos hasta 1,2% menos)				7,3% menos riesgo (desde 9,3% menos hasta 1,1% menos)		
	Baja ⊕⊕○○				Moderada ⊕⊕⊕○		

Admisión hospitalaria en vacunados	Riesgo en pacientes sin remdesivir 0,5%	Riesgo en pacientes con remdesivir 0,2%			Riesgo en pacientes sin remdesivir 1%	Riesgo en pacientes con remdesivir 0,3%	Podría no tener un efecto importante en la admisión hospitalaria en pacientes vacunados.
	0,3% menos riesgo (desde 0,4% menos hasta 0,1% menos)				0,6% menos riesgo (desde 0,8% menos hasta 0,2% menos)		
	Baja ⊕⊕○○				Baja ⊕⊕○○		
Mejoría clínica, tiempo a la resolución de síntomas	Riesgo en pacientes sin remdesivir ** 60,6%	Riesgo en pacientes con remdesivir 66,7%	Riesgo de mejoría clínica en pacientes sin remdesivir * 70,9%	Riesgo de mejoría clínica en pacientes con remdesivir 73,7%	Riesgo en pacientes sin remdesivir (media) * 9 días	Riesgo en pacientes con remdesivir (media) 7,2 días	Podría aumentar la velocidad para la mejoría clínica y resolución de los síntomas en pacientes con enfermedad severa y leves de alto riesgo
	6,1% más (desde 2,4% menos hasta 17% más)		2,8% más (desde 0,7% menos hasta 7,1% más)		Diferencia de media 1,8 días menos (desde 5,7 menos hasta 3,5 más)		
	Baja ⊕⊕○○		Baja ⊕⊕○○		Muy Baja ⊕○○○		
Eventos adversos serios	Riesgo en pacientes sin remdesivir 10,2%	Riesgo en pacientes con remdesivir 7,9%	Riesgo en pacientes sin remdesivir 27,6%	Riesgo en pacientes con remdesivir 22,4%	Riesgo en pacientes sin remdesivir 0%	Riesgo en pacientes con remdesivir 0,9%	Probablemente no aumente los eventos adversos serios.
	2,3% menos riesgo (desde 5,5% menos hasta 3% más)		5,2% menos riesgo (desde 10,5% menos hasta 1,7% más)		0,9% más riesgo (desde 0,3% menos hasta 2,1% más)		
	Baja ⊕⊕○○		Muy Baja ⊕○○○		Moderada ⊕⊕⊕○		

* Pacientes leves de reciente diagnóstico, con factores de riesgo para desarrollar enfermedad severa

** Pacientes hospitalizados por COVID-19 con enfermedad severa

INTERPRETACION Y EFECTOS DE SUBGRUPO

Los resultados de 12 ECCA, incluyendo los resultados finales del ensayo SOLIDARITY, muestran que, en pacientes hospitalizados con COVID-19 y enfermedad de moderada a crítica, el remdesivir probablemente reduce la mortalidad y la necesidad de ventilación mecánica invasiva, y podría mejorar el tiempo de resolución de los síntomas. La certeza de la evidencia fue clasificada como moderada debido a la imprecisión. En pacientes con enfermedad leve de comienzo reciente, el remdesivir podría reducir las hospitalizaciones, pero la certeza de la evidencia es baja también por imprecisión.

Adicionalmente, existe información sobre la efectividad in vitro de remdesivir frente a las diferentes variantes de SARS-CoV-2. Esta información se encuentra disponible en OpenData Portal, que condensa lo reportado por conjunto priorizado de publicaciones (preprints y artículos revisados por pares).(41) Los

resultados muestran que remdesivir podría tener una efectividad similar frente a las nuevas variantes del SARS-CoV-2, incluida Omicrón y subvariantes (B.1.1.529; BA.1.1; BA.1; BA.1 [+Q493K]; BA.2; B.1.1.529 [+F694Y]) en comparación de las variantes predominantes al momento de realizarse los estudios. (42)

Personas expuestas al SARS-COV-2

Remdesivir NO ha sido evaluado en esta población.

Pacientes con enfermedad leve o de reciente comienzo y con factores de riesgo para progresión a enfermedad severa, vacunados sin riesgo de falla en la respuesta inmune (categorías 3 y 4 de NIH)

Remdesivir podría no tener un efecto importante para prevenir hospitalizaciones (certeza baja ⊕⊕○○), dado que la reducción del riesgo estimada es menor al 1%. Existe incertidumbre sobre su efecto en la mejoría clínica o el tiempo necesario para la resolución de los síntomas. Remdesivir podría no aumentar los eventos adversos serios.

Pacientes con enfermedad leve o de reciente comienzo y factores de riesgo para progresión a enfermedad severa, no vacunados y/o con riesgo de falla en la respuesta inmune (categorías 1 y 2 de NIH)

Remdesivir podría disminuir las hospitalizaciones, podría aumentar la velocidad para la mejoría clínica y resolución de los síntomas, sin aumentar los eventos adversos serios.

Pacientes con enfermedad severa o crítica

Remdesivir probablemente reduce la mortalidad y la necesidad de asistencia ventilatoria mecánica, sin aumentar los eventos adversos serios.

IMPLEMENTACIÓN

Barreras y facilitadores

En Julio de 2021, la ANMAT autoriza a la firma GADOR S.A. la aprobación de nuevos proyectos de prospecto para la especialidad medicinal remdesivir (VEKLURY) concentrado para solución para perfusión de 1 vial de 100 mg en 20 ml (5mg/ml) con Certificado N° 59.330 para el tratamiento de personas con COVID-19 hospitalizadas mayores de 12 años.(43,44)

El precio de venta al público en Argentina de remdesivir es de ARS 82.125,36 (USD 653) por cada vial. De este modo el costo de un tratamiento con remdesivir oscila entre ARS 492.752 (5 días de tratamiento más dosis de carga, USD 3.919) y ARS 936.378 (10 días de tratamiento más dosis de carga, USD 7.446).(45) Finalmente, se resalta que la vía de administración endovenosa podría no ser aceptada en personas con enfermedad leve.

La tecnología está autorizada para su comercialización en Argentina. La vía de administración endovenosa podría no ser aceptada en personas con enfermedad leve. El costo del tratamiento es muy elevado y existe una extensa población objetivo para la aplicación de este tratamiento, que podrían constituir también barreras de acceso.

RECOMENDACIONES

Se identificaron seis recomendaciones de las cuales cinco cumplen con los criterios de inclusión del presente informe:

	PAHO/OPS	IDSA	WHO/OMS	Australian guidelines	Ministerio de Salud de Chile
AGREE	Alcance y propósito: 85% Rigor de metodológico: 80% Independencia editorial: 90%	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	17 de mayo 2022	14 de marzo de 2022	31 de marzo de 2022	8 de mayo de 2022	26 de mayo de 2021
Metodología	GRADE	GRADE	GRADE	GRADE	GRADE
El cuerpo de evidencia utilizado se encuentra actualizado	SI	SI	SI	SI	NO

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

	Recomendación	Fuerza	
PAHO/OPS*(46)	Se sugiere el tratamiento con remdesivir condicionado a aquellos pacientes con mayor riesgo de hospitalización. Comentarios: La dosis recomendada de remdesivir es una dosis diaria durante 3 días consecutivos en infusión intravenosa. Se administra en forma de 200 mg por vía intravenosa el primer día, seguido de 100 mg por vía intravenosa los días 2 y 3. La administración debe ser lo más temprana posible en el curso de la enfermedad. En los estudios incluidos, remdesivir se administró en los 7 días siguientes al inicio de la enfermedad.	Condicional	
WHO/OMS (47)	Para pacientes con COVID-19 no grave con mayor riesgo de hospitalización se sugiere tratamiento con remdesivir	Condicional	
Guías Australianas (48)	Considere usar remdesivir en adultos con COVID-19 que requieren oxígeno pero no requieren ventilación no invasiva o invasiva.	Condicional	
	No inicie remdesivir en adultos hospitalizados con COVID-19 que requieran ventilación no invasiva o invasiva.	Fuerte	
IDSA (49)	En pacientes con COVID-19 con oxígeno suplementario pero no con ventilación mecánica o ECMO, el panel de IDSA sugiere un tratamiento con cinco días de remdesivir en lugar de 10 días de remdesivir.	Condicional	
Ministerio de Salud de Chile (Minsal) (50)	En personas con diagnóstico de COVID-19 el Ministerio de Salud sugiere no utilizar remdesivir como parte del tratamiento estándar. Comentarios del panel: La evidencia disponible sugiere que remdesivir podría no tener un efecto importante en desenlaces relevantes como mortalidad o necesidad de ventilación mecánica.	Condicional	

* El panel de la OPS debatió y consideró el contexto de América Latina y el Caribe, y sugirió que cada país debe evaluar la decisión de su uso con base en los recursos disponibles, la factibilidad de su implementación, el acceso, los factores específicos del paciente (p. ej., la duración de los síntomas, el funcionamiento renal, las interacciones farmacológicas), la cobertura de vacunación y la forma de administración. También, es importante que se determine la capacidad de los servicios para poder administrar los medicamentos y considerar el tiempo adecuado para su uso.

Pacientes con enfermedad leve o de reciente comienzo y con factores de riesgo para progresión a enfermedad severa, vacunados y no vacunados y con o sin riesgo de falla en la respuesta inmune (categorías 1 y 2 de NIH)

Las guías sugieren el tratamiento con remdesivir condicionado a aquellos pacientes no graves con mayor riesgo de hospitalización. En el contexto de América Latina y el Caribe, se sugirió que cada país debe evaluar la decisión de su uso con base en los recursos disponibles, la factibilidad de su implementación, el acceso, los factores específicos del paciente (p. ej., la duración de los síntomas, el funcionamiento renal, las interacciones farmacológicas), la cobertura de vacunación y la forma de administración. También, es importante que se determine la capacidad de los servicios para poder administrar los medicamentos y considerar el tiempo adecuado para su uso.

Pacientes con enfermedad severa o crítica

Las guías sugieren en forma condicional utilizar remdesivir en pacientes hospitalizados que requieren oxígeno y recomiendan fuertemente no utilizar en adultos hospitalizados con COVID-19 que requieran ventilación no invasiva o invasiva.

CONCLUSIONES

El cuerpo de la evidencia disponible, muestra que en pacientes con enfermedad leve o de reciente comienzo y factores de riesgo para progresión a enfermedad severa, remdesivir podría disminuir las hospitalizaciones (certeza baja ⊕⊕○○) y podría aumentar la velocidad para la mejoría clínica y resolución de los síntomas (certeza baja ⊕⊕○○). Sin embargo, la magnitud de la reducción solo resulta importante (mayor a 1%) para pacientes sin esquema de vacunación completo o con riesgo de respuesta inmune inapropiada (certeza baja ⊕⊕○○).

En pacientes hospitalizados con enfermedad severa en cambio, el remdesivir probablemente reduce la mortalidad y la necesidad de ventilación mecánica invasiva, (certeza moderada ⊕⊕⊕○) y podría mejorar el tiempo de resolución de los síntomas, sin aumentar los eventos adversos serios (certeza baja ⊕⊕○○).

A pesar que remdesivir se encuentra autorizado para su comercialización en Argentina, existen algunas situaciones que podrían constituir barreras para el acceso. La vía de administración endovenosa podría no ser aceptada en personas con enfermedad leve. Además, el costo del tratamiento es muy elevado y existe una extensa población objetivo para la aplicación de este tratamiento, que podrían constituir también barreras de acceso.

Las guías sugieren el tratamiento con remdesivir condicionado a aquellos pacientes no graves con mayor riesgo de hospitalización. También sugieren en forma condicional utilizar remdesivir en pacientes hospitalizados que requieren oxígeno y recomiendan fuertemente no utilizar en adultos hospitalizados con COVID-19 que requieran ventilación no invasiva o invasiva. En el contexto de América Latina y el Caribe, se sugirió que cada país debe evaluar la decisión de su uso con base en los recursos disponibles, la factibilidad de su implementación, el acceso, los factores específicos del paciente (p. ej., la duración de los síntomas, el funcionamiento renal, las interacciones farmacológicas), la cobertura de vacunación y la forma de administración. También, es importante que se determine la capacidad de los servicios para poder administrar los medicamentos y considerar el tiempo adecuado para su uso.

Conclusiones por dominio

Efectos en la salud	<p>En pacientes con enfermedad leve o de reciente comienzo y factores de riesgo para progresión a enfermedad severa, remdesivir podría disminuir las hospitalizaciones, aumentar la velocidad para la mejoría clínica y resolución de los síntomas. Sin embargo, la magnitud de la reducción solo resulta importante (mayor a 1%) para pacientes sin esquema de vacunación completo o con riesgo de respuesta inmune inapropiada.</p> <p>En pacientes hospitalizados con enfermedad severa, el remdesivir probablemente reduce la mortalidad y la necesidad de ventilación mecánica invasiva, y podría mejorar el tiempo de resolución de los síntomas, sin aumentar los eventos adversos serios.</p>	
Implementación: barreras y costo comparativo	<p>A pesar que remdesivir se encuentra autorizado para su comercialización en Argentina, existen algunas situaciones que podrían constituir barreras para el acceso. La vía de administración endovenosa podría no ser aceptada en personas con enfermedad leve. Además, el costo del tratamiento es muy elevado y existe una extensa población objetivo, sobre todo en el escenario de enfermedad leve de reciente diagnóstico, para la aplicación de este tratamiento.</p>	
Recomendaciones	<p>Las guías de práctica clínica de alta calidad metodológica actualizadas recomiendan el tratamiento con remdesivir condicionado a aquellos pacientes no graves con mayor riesgo de hospitalización. También sugieren en forma condicional utilizar remdesivir en pacientes hospitalizados que requieren oxígeno y recomiendan fuertemente no utilizar en adultos hospitalizados con COVID-19 que requieran ventilación no invasiva o invasiva. En el contexto local, se sugiere valorar el acceso, la factibilidad de implementación, la cobertura de vacunación y la forma de administración.</p>	

Conclusiones por población**Personas expuestas al SARS-COV-2**

Remdesivir NO ha sido evaluado en esta población.	
---	--

Pacientes con enfermedad leve o de reciente comienzo y con factores de riesgo para progresión a enfermedad severa, vacunados sin riesgo de falla en la respuesta inmune (categorías 3 y 4 de NIH)

<p>Remdesivir podría no tener un efecto importante en las hospitalizaciones. Existe incertidumbre sobre su efecto en la mejoría clínica o el tiempo necesario para la resolución de los síntomas, mientras que podría no tener efecto sobre los eventos adversos serios.</p> <p>La vía de administración endovenosa podría no ser aceptada en personas con enfermedad leve. Además, el costo del tratamiento es muy elevado y existe una extensa población objetivo para la aplicación de este tratamiento. Las guías de práctica clínica no abordan su uso en pacientes leves con bajo riesgo de progresión a enfermedad grave.</p>	
--	--

Pacientes con enfermedad leve o de reciente comienzo y con factores de riesgo para progresión a enfermedad severa, no vacunados y/o con riesgo de falla en la respuesta inmune (categorías 1 y 2 de NIH)

<p>Remdesivir podría disminuir las hospitalizaciones y aumentar la velocidad para la mejoría clínica y resolución de los síntomas sin aumentar los eventos adversos serios.</p> <p>La vía de administración endovenosa podría no ser aceptada en personas con enfermedad leve. Además, el costo del tratamiento es muy elevado y existe una extensa población objetivo para la aplicación de este tratamiento. Las guías sugieren el tratamiento con remdesivir condicionado a aquellos pacientes no graves con mayor riesgo de hospitalización.</p>	
--	--

Pacientes con enfermedad severa o crítica

<p>Remdesivir probablemente reduzca la mortalidad y la necesidad de asistencia ventilatoria mecánica y reduce el tiempo para la mejoría clínica, sin aumentar los eventos adversos serios.</p> <p>Las guías de práctica clínica sugieren utilizar remdesivir en forma condicional en pacientes hospitalizados que requieren oxígeno y recomiendan fuertemente NO utilizar en adultos hospitalizados con COVID-19 que requieran ventilación no invasiva o invasiva. En el contexto local, se sugiere valorar el acceso, la factibilidad de implementación, la cobertura de vacunación y la forma de administración, teniendo en cuenta que la administración debe ser lo más temprana posible en el curso de la enfermedad y ser administrado dentro de los 7 días siguientes al inicio de la enfermedad.</p>	
--	--

REFERENCIAS

1. Coronavirus disease (COVID-19) – World Health Organization [Internet]. [citado 24 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
2. Recomendaciones - #SigamosCuidándonos [Internet]. [citado 19 de enero de 2022]. Disponible en: <https://diprece.minsal.cl/temas-de-salud/temas-de-salud/guias-clinicas-no-ges/guias-clinicas-no-ges-enfermedades-transmisibles/covid-19/recomendaciones/>
3. Monitor Público de Vacunación [Internet]. Argentina.gob.ar. 2021 [citado 15 de mayo 2022]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/coronavirus/vacuna/aplicadas>
4. WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM, Preziosi MP, Sathiyamoorthy V, et al. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med*. 11 de febrero de 2021;384(6):497-511.
5. Marshall JC, Murthy S, Diaz J, Adhikari NK, Angus DC, Arabi YM, et al. A minimal common outcome measure set for COVID-19 clinical research. *Lancet Infect Dis*. 1 de agosto de 2020;20(8):e192-7.
6. CDC. Cases, Data, and Surveillance [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [citado 17 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/covid-data/covid-net/purpose-methods.html>
7. WHO Working Group on the Clinical Characterisation and Management of COVID-19 infection. A minimal common outcome measure set for COVID-19 clinical research. *Lancet Infect Dis*. agosto de 2020;20(8):e192-7.
8. Rahmani K, Shavaleh R, Forouhi M, Disfani HF, Kamandi M, Dezfuli AAZ, et al. Effectiveness of COVID-19 Vaccines and Post-vaccination SARS-COV 2 Infection, Hospitalization, and Mortality: a Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies [Internet]. 2021 nov [citado 15 de mayo 2022] p. 2021.11.03.21265819. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.11.03.21265819v1>
9. Duration of effectiveness of vaccines against SARS-CoV-2 infection and COVID-19 disease: results of a systematic review and meta-regression - The Lancet [Internet]. [citado 15 de mayo 2022]. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(22\)00152-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(22)00152-0/fulltext)
10. Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalisations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: an observational study using national surveillance data - PubMed [Internet]. [citado 17 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33964222/>
11. • Number of COVID-19 hospitalizations by vaccination status Canada 2021 | Statista [Internet]. [citado 17 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.statista.com/statistics/1256999/number-covid-hospitalizations-canada-by-vaccination-status/>
12. Statement on Patient Prioritization for Outpatient Therapies [Internet]. COVID-19 Treatment Guidelines. [citado 17 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/statement-on-patient-prioritization-for-outpatient-therapies/>
13. 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*. marzo de 2020;30(3):269-71.
14. Broad spectrum antiviral remdesivir inhibits human endemic and zoonotic deltacoronaviruses with a highly divergent RNA dependent RNA polymerase - PubMed [Internet]. [citado 15 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31233808/>
15. Tchesnokov EP, Feng JY, Porter DP, Götte M. Mechanism of Inhibition of Ebola Virus RNA-Dependent RNA Polymerase by Remdesivir. *Viruses*. 4 de abril de 2019;11(4):E326.
16. Clinical benefit of remdesivir in rhesus macaques infected with SARS-CoV-2 | Nature [Internet]. [citado 15 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41586-020-2423-5>
17. 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 U S A*. 24 de marzo de 2020;117(12):6771-6.

18. First COVID-19 treatment recommended for EU authorisation | European Medicines Agency [Internet]. [citado 15 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/first-covid-19-treatment-recommended-eu-authorisation>
19. Commissioner O of the. FDA Approves First Treatment for COVID-19 [Internet]. FDA. FDA; 2020 [citado 15 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-treatment-covid-19>
20. BOLETIN OFICIAL REPUBLICA ARGENTINA - ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA - Disposición 1922/2021 [Internet]. [citado 15 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primera/241896>
21. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 21 de septiembre de 2017;358:j4008.
22. Dagan N, Barda N, Kepten E, Miron O, Perchik S, Katz MA, et al. BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting. *N Engl J Med*. Abril de 2021;384(15):1412-23.
23. Number of COVID-19 hospitalizations by vaccination status Canada 2021 [Internet]. Statista. [citado 15 de mayo 2022]. Disponible en: <https://www.statista.com/statistics/1256999/number-covid-hospitalizations-canada-by-vaccination-status/>
24. Prioritization of Therapeutics [Internet]. COVID-19 Treatment Guidelines. [citado 24 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/prioritization-of-therapeutics/>
25. Brouwers MC, Kerkvliet K, Spithoff K, AGREE Next Steps Consortium. The AGREE Reporting Checklist: a tool to improve reporting of clinical practice guidelines. *BMJ*. 8 de marzo de 2016;352:i1152.
26. Ongoing Living Update of Potential COVID-19 Therapeutics Options: Summary of Evidence. Rapid Review [Internet]. [citado 15 de mayo 2022]. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52719>
27. COVID-19 NMA [Internet]. [citado 15 de mayo 2022]. Disponible en: <https://covid-nma.com/dataviz/>
28. Siemieniuk RA, Bartoszko JJ, Ge L, Zeraatkar D, Izcovich A, Kum E, et al. Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 30 de julio de 2020;370:m2980.
29. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, Arribas López JR, Cattelan AM, Soriano Viladomiu A, 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*. 15 de septiembre de 2020;324(11):1048-57.
30. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med*. noviembre de 2020;383(19):1813-26.
31. WHO Solidarity Trial Consortium. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 — Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med*. 11 de febrero de 2021;384(6):497-511.
32. 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. *The Lancet*. 16 de mayo de 2020;395(10236):1569-78.
33. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, Marks KM, Bruno R, Montejano R, et al. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(19):1827-37.
34. 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*. 2021/03/20 ed. marzo de 2021;65(Suppl 1):S41-6.
35. Abd-Elsalam S, Salama M, Soliman S, Naguib AM, Ibrahim IS, Torcky M, et al. Remdesivir Efficacy in COVID-19 Treatment: A Randomized Controlled Trial. *Am J Trop Med Hyg*. 9 de marzo de 2022;106(3):886-90.
36. Sarhan RM, Harb HS, Abou Warda AE, Salem-Bekhit MM, Shakeel F, Alzahrani SA, et al. Efficacy of the early treatment with tocilizumab-hydroxychloroquine and tocilizumab-remdesivir in severe COVID-19 Patients. *J Infect Public Health*. 1 de enero de 2022;15(1):116-22.
37. Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, Mera J, Webb BJ, Perez G, et al. Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. *N Engl J Med*. 27 de enero de 2022;386(4):305-15.
38. Ali K, Azher T, Baqi M, Binnie A, Borgia S, Carrier FM, et al. Remdesivir for the treatment of patients in hospital with COVID-19 in Canada: a randomized controlled trial. *CMAJ*. 22 de febrero de

2022;194(7):E242-51.

39. Ader F, Bouscambert-Duchamp M, Hites M, Peiffer-Smadja N, Poissy J, Belhadi D, et al. Remdesivir for the treatment of hospitalised patients with COVID-19: final results from the DisCoVeRy randomised, controlled, open-label trial [Internet]. medRxiv; 2022 [citado 15 de mayo de 2022]. p. 2022.03.30.22273206. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.03.30.22273206v2>
40. Barratt-Due A, Olsen IC, Nezvalova-Henriksen K, Kåsine T, Lund-Johansen F, Hoel H, et al. Evaluation of the Effects of Remdesivir and Hydroxychloroquine on Viral Clearance in COVID-19. *Ann Intern Med* [Internet]. 13 de julio de 2021 [citado 15 de mayo de 2022]; Disponible en: <https://www.acpjournals.org/doi/epdf/10.7326/M21-0653>
41. Variant Therapeutic in vitro Activity Visualization [Internet]. [15 de mayo 2022]. Disponible en: <https://opendata.ncats.nih.gov/variant/activity>
42. Eom JS, Ison M, Streinu-Cercel A, Săndulescu O, Preotescu LL, Kim YS, et al. Efficacy and safety of CT-P59 plus standard of care: a phase 2/3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial in outpatients with mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection [Internet]. 2022 [15 de mayo 2022]. Disponible en: <https://www.researchsquare.com/article/rs-296518/v1>
43. A.N.M.A.T. [Internet]. [citado 18 de mayo de 2022]. Disponible en: <http://www.anmat.gov.ar/resultados.asp?cx=018082787451070703178%3Arx-vbt5pdfu&cof=FORID%3A10&ie=UTF-8&q=remdesivir>
44. Dispo_5531-21.pdf [Internet]. [citado 18 de mayo de 2022]. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/Julio_2021/Dispo_5531-21.pdf
45. VEKLURY PRECIO [Internet]. [citado 18 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.alfabeta.net/precio/veklury.html>
46. Salud OP de la. Consideraciones sobre el uso de antivirales, anticuerpos monoclonales y otras intervenciones para el manejo de pacientes con COVID-19 en América Latina y el Caribe. Consideraciones Sobre El Uso Antivirales Anticuerpos Monoclonales Otras Interv Para El Manejo Pacientes Con COVID-19 En América Lat El Caribe [Internet]. 2022 [citado 19 de mayo de 2022]; Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/55799>
47. Therapeutics and COVID-19: living guideline [Internet]. [citado 20 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://app.magicapp.org/#/guideline/6141>
48. Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19 [Internet]. [citado 20 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://app.magicapp.org/#/guideline/6326>
49. COVID-19 Guideline, Part 1: Treatment and Management [Internet]. [citado 20 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>
50. Recomendaciones CORONAVIRUS / COVID-19 [Internet]. DIPRECE. [citado 20 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://diprece.minsal.cl/temas-de-salud/temas-de-salud/guias-clinicas-no-ges/guias-clinicas-no-ges/enfermedades-transmisibles/covid-19/recomendaciones/>

argentina.gob.ar/salud