



Documento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – Informe de Respuesta Rápida N° 770

CONCLUSIONES

Evidencia de baja calidad proveniente de un ensayo clínico aleatorizado, detenido prematuramente sugiere que el uso de remdesivir no estaría asociado a una disminución de la mortalidad, o del tiempo a la mejoría clínica en pacientes con COVID-19.

Múltiples ensayos clínicos aleatorizados en pacientes con cuadros moderados o severos se encuentran en curso.

Actualmente las principales guías de práctica clínica y recomendaciones de las principales sociedades internacionales, organismos gubernamentales o consensos de expertos no lo mencionan ni lo recomiendan para el tratamiento de estos pacientes, siendo su uso restringido a estudios de investigación.

No se encontraron estudios de costo-efectividad o de impacto presupuestario en Latinoamérica.

Debido a la urgencia en la realización de este documento relacionado con la pandemia por COVID-19, este documento difiere de los usualmente disponibles en su proceso, formato y tiempos de consulta pública.

Esta es una Actualización del Informe de Respuesta Rápida N° 762. 8 de abril de 2020

*Este documento fue realizado por el Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) a pedido de las instituciones públicas, de la seguridad social y privadas de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS. www.iecs.org.ar/consorcios. Para citar este informe: Gonzalez L, García Martí S, Alcaraz A, Pichon-Riviere A, Augustovski F, Bardach A, Ciapponi A. **Remdesivir en pacientes con COVID-19**. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 770, Buenos Aires, Argentina. 8 de Mayo 2020. ISSN 1668-2793. Disponible en www.iecs.org.ar*

1. Contexto clínico

La Enfermedad por el Coronavirus 2019 (COVID–19, por su sigla en inglés *Coronavirus Disease 2019*) es una enfermedad respiratoria de humanos producida 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 la COVID-19 como una pandemia. Desde ese momento hasta este 01 de abril su circulación se ha reportado en 205 países reportándose más de 800.000 casos y la muerte 40.000 personas. (2)

El período de incubación de la infección es de 2 a 14 días. La mayor parte de los contagios se producen persona a persona, siendo altamente transmisible.(3) La clínica varía desde casos asintomáticos a cuadros febriles con tos y dificultad respiratoria, neumonía y distrés respiratorio. También puede acompañarse de alteraciones gastrointestinales. (3)

En los casos con mal pronóstico, el paciente presenta un importante deterioro respiratorio en 4-8 días. Las imágenes radiológicas muestran generalmente neumonía focal o generalizada semejante al síndrome de distress respiratorio agudo. (3) La mayoría de los casos graves requieren ingreso hospitalario, siendo mayoritariamente casos primarios en pacientes de edad avanzada y con comorbilidades (diabetes, enfermedad crónica renal, hipertensión, enfermedad cardíaca y enfermedad pulmonar crónica). La tasa media de letalidad de los pacientes ingresados a UTI es cercana al 49%, siendo los valores más elevados en pacientes masculinos de más de 50 años con comorbilidades múltiples. (3)

Actualmente el tratamiento de la COVID–19 es sintomático y de sostén no existiendo hasta el momento tratamiento farmacológico específico curativo. Recientemente se demostró que el remdesivir, un fármaco antiviral, ha demostrado inhibir la replicación viral del SARS-CoV-2 en células cultivadas, ratones y modelos de primates no humanos.(4) Se postula que el uso de remdesivir para el tratamiento de la COVID–19.

2. Tecnología

Remdesivir (GS-5734) es un profármaco análogo de la adenosina que compite preferentemente por el ATP viral y se incorpora como falso nucleósido a la nueva cadena del ARN viral.(1) Al incorporarse a las cadenas de ARN virales durante su replicación da como resultado la terminación prematura de la misma. La dosis de inicio recomendada es de 200 mg administrada de manera endovenosa el primer día, seguido de 100mg una vez al día durante 9 días.

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) autorizó su uso compasivo para el tratamiento de pacientes mayores de 12 años de edad que pesen al menos 40 kg que requieran asistencia respiratoria mecánica invasiva por COVID–19 (confirmado por PCR o que hayan tenido contacto con un caso y su resultado se encuentre pendiente).(5)

Su comercialización aún no fue autorizada por la administración de Drogas y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, su sigla en inglés *Food and Drug Administration*), o la Administración Argentina de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT).

3. Objetivo

El objetivo del presente informe es evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del uso de remdesivir para el tratamiento de la COVID-19.

4. Métodos

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas, en buscadores genéricos de internet, y financiadores de salud. Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), evaluaciones económicas, guías de práctica clínica (GPC) y políticas de cobertura de diferentes sistemas de salud.

En PubMed se utilizó la estrategia de búsqueda que se detalla en el Anexo I.

En CRD (del inglés *Centre for Reviews and Dissemination- University of York*), en *Tripdatabase*, en *medRxiv*, en los sitios web de financiadores de salud y de sociedades científicas, así como en los buscadores genéricos de internet se buscó con el nombre de la tecnología y sus sinónimos y/o la patología.

La evaluación y selección de los estudios identificados en la búsqueda bibliográfica fue realizada sobre la base de los criterios presentados en la Tabla 1.

La metodología utilizada en la matriz de valoración y sección de conclusiones se describe también en el Anexo I.

Tabla 1. Criterios de inclusión. Pregunta PICO

Población	Pacientes con diagnóstico de COVID-19
Intervención	Remdesivir + tratamiento de sostén.
Comparador	Tratamiento de sostén.
Resultados (en orden decreciente de importancia)	Eficacia: mortalidad, ingreso a unidad de cuidados intensivos, requerimientos de asistencia respiratoria mecánica, tiempo de estadía hospitalaria, carga viral. Seguridad: número de muertes asociadas al tratamiento, incidencia de eventos adversos graves.
Diseño	Revisiones sistemáticas y meta-análisis, ensayos clínicos controlados aleatorizados, informes de evaluación de tecnologías, evaluaciones económicas, guías de práctica clínica, políticas de cobertura.

5. Resultados

Se incluyeron un ECA, un estudio observacional, y nueve GPC sobre el tratamiento de pacientes con diagnóstico de COVID-19.

5.1 Eficacia y seguridad

Wang y col. publicaron en el año 2020 los resultados de un ECA que evaluó la eficacia del uso de remdesivir en pacientes con diagnóstico confirmado de neumonía por COVID-19 y requerimientos de internación para el suministro de oxigenoterapia (NCT04257656).(6) Los pacientes fueron aleatorizados a recibir remdesivir en dosis recomendadas o placebo, no podían tener más de 12 días de iniciados los síntomas. La utilización concomitante de lopinavir-ritonavir, interferones, y corticoides fue permitida. El estudio fue detenido prematuramente por recomendación del comité de seguridad luego del primer análisis interino. Del total de 453 pacientes fueron reclutados 237 disminuyendo el poder estadístico a 58%. La mediana de edad fue 65 años (rango intercuartilo 56 a 71 años) y la mediana desde el inicio de los síntomas a la aleatorización fue 10 días (rango intercuartilo 9 a 12 días). Al ingreso, el 81,8% requería oxígeno suplementario, el 15,6% requería cánula nasal de alto flujo o ventilación no-invasiva y solo un paciente requería asistencia respiratoria mecánica (ARM) u oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO, *Extracorporeal Membrane Oxygenation*). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad a los 28 días (14% versus 13%), en el tiempo a la mejoría clínica medida con una escala ordinal de siete categorías (21 versus 23 días; HR: 1,23; IC 95%: 0,87 – 1,75) o en los días de asistencia respiratoria mecánica. La tasa acumulativa de carga viral indetectable en hisopos naso y orofaríngeos para el día 28 fue similar entre ambos grupos. Los eventos adversos más comunes en el grupo que recibió remdesivir fueron constipación, hipoalbuminemia, hipopotasemia, anemia, trombocitopenia y aumento en la concentración de bilirrubina total. La incidencia de eventos adversos clasificados como severos fue superior en el grupo placebo (18% versus 26%) un número mayor de pacientes en el grupo remdesivir debió suspender el tratamiento debido a ellos (12% versus 5%), de los cuales siete (5%) se debieron a insuficiencia respiratoria o síndrome de dificultad respiratoria aguda en el grupo remdesivir.

Grein y col. publicaron en el año 2020 los resultados de un estudio observacional (serie de casos sin control) en el cual se administró de manera compasiva remdesivir a pacientes con infección confirmada por SARS-CoV-2 que tenía una saturación de oxígeno menor de 94% mientras respiraban aire ambiente o necesitaban el aporte de oxígeno suplementario.(7) La solicitud del medicamento se realizaba a Gilead y en aquellos en los cuales eran aprobado su utilización el remdesivir se autorizaba a dosis habituales. Del total siete pacientes fueron excluidos por falta de información basal y uno por error en la fecha de inicio de remdesivir. Por lo cual solo 53 pacientes fueron incluidos en el análisis de resultados. La mediana de edad fue 64 años (rango intercuartilo 48 a 71 años) y la mediana desde el inicio de los síntomas a la aleatorización fue 12 días (rango intercuartilo 9 a 15 días). Al ingreso, el 19% requería oxígeno suplementario, el 13% requería cánula nasal de alto flujo o ventilación no-invasiva y un 64% de los pacientes requería ARM o ECMO. La mejoría clínica definida como el descenso de 2 puntos o más con una escala ordinal de siete categorías al día 28 fue del 84% (IC 95%: 70-99). El 13% de los pacientes fallecieron (7/53). La mediana de tiempo entre el inicio del remdesivir y el fallecimiento fue 15 días (rango intercuartilo 9 a 17 días). La mortalidad fue del 18% (6/34) entre los pacientes que recibían ventilación invasiva, y de 5% (1/19) entre que no fueron tratados con asistencia ventilatoria mecánica.

El 60% de los pacientes informaron eventos adversos siendo los más comunes aumento de las enzimas hepáticas, diarrea, rash, insuficiencia renal e hipotensión. El 23% de ellos tuvieron eventos adversos catalogados como graves siendo necesario la suspensión del remdesivir en el 8% de ellos.

Adicionalmente se identificaron siete ECAs en curso, principalmente en etapa de reclutamiento, que se encuentran evaluando su eficacia y seguridad en pacientes con infecciones moderadas y severas por COVID-19 (tabla 1).

Tabla 2. Ensayos clínicos aleatorizados que evalúan la eficacia y seguridad de remdesivir en pacientes con COVID-19

ID	Tipo	Lugar	Severidad (N)	Comparador	Etapa	Finalización
NCT04257656 (8)	Fase III	China	Severa (453)	Placebo	Finalizado	01 Mayo 2020
NCT04252664 (9)	Fase III	China	Moderada (308)	Placebo	Suspendido	27 Abril 2020
NCT04292899 (10)	Fase III	Multicéntrico	Severa (400)	a. 5 días b. 10 días	Reclutando	Mayo 2020
NCT04292730 (11)	Fase III	Multicéntrico	Moderada (600)	a.5 días b.10 días c.Tto estandar	Reclutando	Mayo 2020
NCT04280705 (12)	Fase III	Multicéntrico	Moderada - Severa (440)	Placebo	Reclutando	Abril 2023
NCT04321616 (13)	Fase III	Noruega	Moderada - Severa (700)	a.Hidroxiclороquina b.Tto estandar	Aun no reclutando	Noviembre 2020
NCT04315948 (14)	Fase III	Francia	Moderada - Severa (1500)	a.Lopinavir/Ritonavir b. Tto estándar c.Interferon d.Hidroxiclороquina	Reclutando	Marzo 2023
NCT04330690 (Solidarity)	Fase II	Canadá	No especificada (440)	a:Lopinavir/ritonavir b: Hidroxiclороquina	Reclutando	Mayo 2022
NCT04373044	Fase II	EE.UU	Moderada - Severa (59)	a:Lopinavir/ritonavir b: Hidroxiclороquina c: Baricitinib	Aun sin reclutamiento	Abril 2024

NCT04349410	Fase II/III	EE.UU	a: Hidroxicloroquina Drug: Remdesivir b: Tocilizumab c: Metilprednisolona d: Interferon-Alpha2B e: Losartan f: Suero Convaleciente	Reclutamiento por invitación	Noviembre 2020
-------------	-------------	-------	--	------------------------------	----------------

5.2 Costos de la tecnología

El remdesivir es distribuido en frasco ampollas conteniendo 100mg. Se desconoce el costo de adquisición. No se encontraron estudios de costo-efectividad o de impacto presupuestario en Latinoamérica.

5.3 Guías de práctica clínica y recomendaciones de sociedades científicas

A continuación, se detalla el contenido de las guías de práctica clínica y recomendaciones de sociedades científicas de diferentes países de Latinoamérica y el mundo. Para favorecer la comparación, se muestran sintéticamente en la Tabla 3.

En Argentina las recomendaciones condicionales para el abordaje terapéutico de COVID-19 del Ministerio de Salud no mencionan el uso de remdesivir. (15)

Las recomendaciones del Grupo Colaborativo Internacional para el tratamiento de la sepsis y el shock septicémico no recomiendan el uso de remdesivir en pacientes con COVID-19.(16)

La guía de recomendaciones elaborada por el Instituto Nacional de salud de los estados unidos (NIH, su sigla en inglés *National Institutes of Health*) menciona en su guía de recomendaciones para el tratamiento de la COVID-19 que no hay datos clínicos suficientes para recomendar a favor o en contra el uso de remdesivir.(17) La (IDSA, su sigla en inglés *Infectious Diseases Society of America*) en su guía de recomendaciones para el tratamiento de la COVID-19 decidió no realizar recomendaciones a favor o en contra de su utilización a la espera del resultado de los ECA que se encuentran en curso. (18)

La guía elaborada por la Organización Mundial de la Salud para el manejo clínico de la infección respiratoria aguda grave por COVID-19 no menciona el uso de remdesivir.(19)

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) menciona que no existe por el momento evidencia procedente de ensayos clínicos controlados que permitan recomendar un tratamiento específico para SARS-CoV-2. Si bien lista el remdesivir como potencial agente menciona que en España se puede acceder al tratamiento solo a través de los cinco ensayos clínicos que hay autorizados.(20)

En Brasil las recomendaciones de la Asociación de Medicina de Emergencia mencionan que no existe medicamento eficaz para el tratamiento de la COVID-19.(21) El uso de remdesivir podría ser utilizado de manera compasiva en pacientes con cuadros severos. En Uruguay, un consenso inter sociedades menciona que aún no hay evidencia de ensayos clínicos controlados para recomendar un tratamiento antiviral específico para el SARS-CoV-2, si bien hay varios estudios en marcha. (22)

Tabla N. Resumen de las guías de práctica clínica y recomendaciones relevadas

Financiator o Institución	País	Año	Recomendación
ARGENTINA			
Ministerio de Salud de la Nación (15)	Argentina	2020	NM
AMERICA LATINA			
Associação Brasileira de Medicina de Emergencia (21)	Brasil	2020	Sí†
Ministerio de Salud (23)	Chile	2020	NM
Ministerio de Salud (24)	Peru	2020	NM
Ministerio de Salud Pública (22)	Uruguay	2020	NO
OTROS PAÍSES			
National Institute for Health and Care Excellence (25)	Reino Unido	2020	NM
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (26)	Canadá	2020	NM
Surviving Sepsis Campaign(16)	Internacional	2020	NO
National Institutes of Health(17)	EE.UU	2020	NO†
Infectious Diseases Society of America Guidelines (18)	EE.UU	2020	NO†
Organización Mundial de la Salud (19)	Internacional	2020	NM
European Centre for Disease Prevention and Control	Europa	2020	NM
Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios(20)	España	2020	NO†

Fuente: Elaboración propia en base a las guías de práctica clínica y recomendaciones relevadas. En aquellas celdas donde dice NM es porque la política relevada no hacía mención a la tecnología evaluada o no especifica la indicación para su utilización. En el caso de los listados positivos (#), se coloca "NM*" en color rojo. † Podría considerarse el uso compasivo en pacientes graves o en el contexto de ECA

Financiamiento: esta evaluación fue realizada gracias a los aportes de entidades públicas, organizaciones no gubernamentales y empresas de medicina prepaga para el desarrollo de documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Conflicto de interés: los autores han indicado que no tienen conflicto de interés en relación a los contenidos de este documento.

Informe de Respuesta Rápida: este modelo de informe constituye una respuesta rápida a una solicitud de información. La búsqueda de información se focaliza principalmente en fuentes secundarias (evaluaciones de tecnologías sanitarias, revisiones sistemáticas y meta-análisis, guías de práctica clínica, políticas de cobertura) y los principales estudios originales. No implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos. Esta evaluación fue realizada en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración. No reemplaza la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en tomar las decisiones apropiadas a la circunstancias del paciente individual, en consulta con el mismo paciente o sus familiares y responsables de su cuidado. Este documento fue realizado a pedido de las instituciones sanitarias de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS.

Proceso de Consulta Pública. Con el objeto de que todos los actores relevantes puedan tener la posibilidad de contribuir, hay diferentes instancias de consulta pública: 1) Primera instancia: equipo IECS publica el inicio de cada documento en la web para que cualquiera envíe información; 2) Segunda instancia: los documentos se publican en forma preliminar abierta durante 15 días para que cualquier persona u organización pueda realizar comentarios o aportar información. Además, el equipo IECS identifica para cada tecnología una serie de organizaciones con mayor relación con la tecnología o problema de salud evaluado, a las que invita a participar activamente. Entre estas se encuentran sociedades científicas, sociedades de pacientes y la industria productora de la tecnología. Los aportes son evaluados y tenidos en cuenta para la elaboración de cada documento. De todos modos, el documento de ETS final es de exclusiva responsabilidad de los autores y del equipo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, quien incorporará eventuales modificaciones luego del proceso de consulta pública en el caso de considerarlo adecuado. La versión final del documento no implica que los actores invitados hayan realizado aportes o estén de acuerdo con el mismo. Para este documento se ha invitado a participar a Gilead y a la Sociedad Argentina de Infectología.

Informe de Respuesta Rápida

Remdesivir en pacientes con COVID-19

Actualización del documento N° 762

Fecha de realización: 8 de Mayo del 2020

ISSN 1668-2793

Si Ud. desea contactarnos por sugerencias, correcciones y/o modificaciones, puede comunicarse al Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria a través de los siguientes medios: Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. Mail: info@iecs.org.ar Formulario de contacto web: <http://www.iecs.org.ar/contacto/>

IECS – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser utilizado libremente sólo con fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

Anexo I. METODOLOGÍA

La fecha de búsqueda de información fue hasta el 04 de mayo de 2020. Para la búsqueda en Pubmed se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda: ((Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2[Supplementary Concept] OR COVID-19[Supplementary Concept] OR Corona Virus[tiab] OR COVID-19[tiab] OR COVID19[tiab] OR 2019-nCoV[tiab] OR SARS-CoV-2[tiab] OR SARS-CoV2[tiab] OR Coronavir*[tiab]) AND (Remdesivir[Supplementary Concept] OR Remdesivir[tiab]))

DOCUMENTO PRELIMINAR EN CONSULTA PÚBLICA

BIBLIOGRAFÍA

1. Reina J. [Remdesivir, the antiviral hope against SARS-CoV-2]. Rev Esp Quimioter [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2020 Apr 6]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32239125>
2. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) Situation Dashboard [Internet]. [cited 2020 Apr 2]. Available from: <https://experience.arcgis.com/experience/685d0ace521648f8a5beeeee1b9125cd>
3. Centers for Disease Control and Prevention. Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed Coronavirus Disease (COVID-19) [Internet]. [cited 2020 Apr 2]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>
4. 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. Vol. 30, Cell Research. Springer Nature; 2020. p. 269–71.
5. European Medicines Agency. Conditions of use, conditions for distribution and patients targeted and conditions for safety monitoring addressed to member states for remdesivir available for compassionate use [Internet]. [cited 2020 May 6]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/conditions-use-conditions-distribution-patients-targeted-conditions-safety-monitoring-addressed_en-2.pdf
6. 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 [Internet]. 2020 [cited 2020 May 5];0(0). Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673620310229>
7. 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 Apr 10;
8. ClinicalTrials.gov. Severe 2019-nCoV Remdesivir RCT (NCT04257656) [Internet]. [cited 2020 Apr 2]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04257656>
9. ClinicalTrials.gov. Mild/Moderate 2019-nCoV Remdesivir RCT (NCT04252664) [Internet]. [cited 2020 Apr 2]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04252664>
10. ClinicalTrials.gov. Study to Evaluate the Safety and Antiviral Activity of Remdesivir (GS-5734™) in Participants With Severe Coronavirus Disease (COVID-19) (NCT04292899) [Internet]. [cited 2020 Apr 2]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04292899>
11. ClinicalTrials.gov. 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 (NCT042927300) [Internet]. [cited 2020 Apr 2]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04292730>
12. ClinicalTrials.gov. Adaptive COVID-19 Treatment Trial (ACTT) (NCT04280705) [Internet]. [cited 2020 Apr 2]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04280705>
13. ClinicalTrials.gov. The Efficacy of Different Anti-viral Drugs in (Severe Acute Respiratory Syndrome-Corona Virus-2) SARS-CoV-2 (NCT04321616) [Internet]. [cited 2020 Apr 2]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04321616>
14. ClinicalTrials.gov. Trial of Treatments for COVID-19 in Hospitalized Adults (NCT04257656) [Internet]. [cited 2020 Apr 2]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04315948>
15. Ministerio de Salud de la Nación Argentina. Recomendaciones condicionales para el abordaje terapéutico de COVID-19 [Internet]. [cited 2020 Apr 2]. Available from: <https://www.argentina.gob.ar/salud/coronavirus-COVID-19/abordaje-terapeutico>
16. Alhazzani W, Hylander Møller M, Arabi YM, Loeb M, Ng Gong M, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [Internet]. Vol. 10, Maurizio Cecconi. 2020 [cited 2020 Apr 2]. Available from: <http://guidecanada.org/>
17. National Institutes of Health. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines [Internet]. [cited 2020 May 6]. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
18. Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, Lavergne V, Baden L, Cheng VC-C, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. Clin Infect Dis [Internet]. 2020 Apr 27 [cited 2020 May 6]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32338708>
19. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when COVID-19 is suspected [Internet]. [cited 2020 Apr 2]. Available from: [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)
20. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Tratamientos disponibles para el manejo de la infección respiratoria por SARS-CoV-2 [Internet]. [cited 2020 May 6]. Available from: <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/?lang=en>

21. Guimarães HP, Damasceno MC, Braga MA, Ujakow D, Schubert C, Carlos J, et al. Coronavírus e Medicina de Emergência: Recomendações para o atendimento inicial do Médico Emergencista pela Associação Brasileira de Medicina de Emergencia (ABRAMEDE) [Internet]. [cited 2020 Apr 8]. Available from: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation->
22. Ministerio de Salud Pública de Uruguay. Recomendaciones conjuntas para el manejo clínico de la infección por SARSCoV- 2 y la enfermedad COVID-19 | Ministerio de Salud Pública [Internet]. [cited 2020 Apr 8]. Available from: <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/publicaciones/recomendaciones-conjuntas-para-manejo-clinico-infeccion-sarscov-2>
23. Ministerio de Salud. Información técnica - Gobierno de Chile [Internet]. [cited 2020 Apr 8]. Available from: <https://www.minsal.cl/nuevo-coronavirus-2019-ncov/informe-tecnico/>
24. Ministerio de Salud de Perú. Prevención y Atención de personas afectadas por COVID-19. Resolución 139-2020-MinSa. [Internet]. [cited 2020 Apr 8]. Available from: <https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/574295/resolucion-ministerial-139-2020-MINSA.PDF>
25. NICE | The National Institute for Health and Care Excellence [Internet]. [cited 2020 Apr 8]. Available from: <https://www.nice.org.uk/>
26. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CADTH.ca [Internet]. [cited 2020 Apr 8]. Available from: <https://www.cadth.ca/>

DOCUMENTO PRELIMINAR EN CONSULTA PÚBLICA