



PROTOCOLO FARMACOCLÍNICO DEL USO DE REMDESIVIR (VEKLURY®) EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD POR COVID-19 EN EL SISTEMA NACIONAL DE SALUD

Aprobado por la Comisión Permanente de Farmacia

08/09/2020



ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	4
2. OBJETIVO DE TRATAMIENTO.....	7
3. CRITERIOS DE SELECCIÓN DE PACIENTES.....	7
4. CONSIDERACIONES GENERALES PARA EL TRATAMIENTO CON REMDESIVIR	8
5. EVALUACIÓN Y SEGUIMIENTO.....	9
6. BIBLIOGRAFÍA.....	12



Expertos que han participado en la elaboración del protocolo ordenados alfabéticamente por primer apellido):

Iñigo Aizpurua Imaz. Representante del País Vasco.

Daniele Alioto. Representante de Madrid.

José Ramón Arribas López. Representante de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC).

Daniel Briegas Morera. Representante de Extremadura.

Cristina Calvo Rey. Representante de la Asociación Española de Pediatría (AEP).

Tomás Caro-Patón Carmona. Representante de Castilla y León.

M^a Auxilidora Castillo Muñoz. Representante de Andalucía.

Juan Carlos de Carlos Vicente. Representante de la Sociedad Española de Cuidados Intensivos Pediátricos (SECIP).

David de la Rosa Carrillo. Representante de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR).

Esther del Corral Beamonte. Representante de Aragón.

M^a Carmen Fariñas Álvarez. Representante de Cantabria.

María Dolores Fraga Fuentes. Representante de la Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia.

Jara Gallardo Anciano. Representante de La Rioja.

Cristina García Gómez. Representante de Castilla La Mancha.

Antonio López Navas. Representante de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Jaime Lora-Tamayo. Representante de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI).

Carlos Lumbreras Bermejo. Representante de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI).

Ana Méndez Echevarría. Representante de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP).

Mercè Obach Cortadellas. Representante de Cataluña.

M^a Eugenia Rivas Carmenado. Representante de Asturias.

María Rivero Marcotegui. Representante de Navarra.

Jesús F Sierra Sánchez. Representante de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH).

Antonio Vallano Ferraz. Representante de la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC).

Coordinado por Lourdes Gil Tornero. Subdirección General de Farmacia. Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia.

Ha participado en el diseño del protocolo para su implementación en VALTERMED: Juan Luis Moreno González. Subdirección General de Farmacia. Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.



1. INTRODUCCIÓN

La COVID-19 es causada por el SARS-CoV-2, un coronavirus que se identificó por primera vez en Wuhan (China) en diciembre de 2019.

Mientras que la mayoría de las personas con COVID-19 desarrollan solo enfermedad leve (40%) o moderada (40%), aproximadamente el 15% desarrolla enfermedad grave que requiere oxigenoterapia y el 5% enfermedad crítica con complicaciones como fracaso respiratorio, síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), sepsis, tromboembolismo y fallo multiorgánico, incluyendo daño renal agudo y cardíaco¹.

Existen distintos estudios publicados que muestran los datos epidemiológicos de la enfermedad en España como el registro español SEMI-COVID-19² y el estudio realizado por el COVID-19@Spain Study Group³.

El pasado 3 de julio la Comisión Europea autorizó de forma condicional el medicamento Veklury (remdesivir) para el tratamiento de la COVID-19 en adultos y adolescentes ≥ 12 años y de al menos 40 kg con neumonía que requiera oxígeno suplementario⁴.

En España, remdesivir no está comercializado de forma efectiva y el acceso se hace actualmente a través de la vía de Medicamentos en Situaciones Especiales, con unas condiciones de uso restringidas. Además, la disponibilidad actual del medicamento es muy limitada.

Remdesivir es un análogo de nucleótido que presenta actividad in vitro contra SARS-CoV-2, inhibiendo la replicación del RNA. Actualmente la evidencia disponible sobre su eficacia es limitada y presenta alta incertidumbre; además, parte de los datos de eficacia de los ensayos clínicos de remdesivir, por ejemplo, la evaluación virológica, serán proporcionados con posterioridad a su autorización.

Hasta el momento disponemos de tres estudios publicados en los que remdesivir se compara con placebo o con cuidados de soporte^{5,6,7}. Otro estudio que compara el uso de remdesivir durante 5 o 10 días⁸, y un quinto estudio sin asignación aleatoria en el que se muestran los resultados del uso del fármaco en un grupo de 61 pacientes que accedieron a un programa de uso compasivo².

ACTT-1⁵ fue el ensayo pivotal que dio lugar a la autorización condicional de remdesivir. El estudio siguió un diseño adaptativo, fase III, doble ciego, multicéntrico, aleatorizado y controlado con placebo, con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de remdesivir en adultos hospitalizados diagnosticados de COVID-19. Se incluyeron 1063 pacientes adultos con infección por SARS-CoV-2 confirmada por PCR y una de las condiciones siguientes: infiltración pulmonar y $SO_2 \leq 94\%$ o necesidad de ventilación mecánica y/o oxígeno suplementario. La variable principal se definió inicialmente como el tiempo hasta la mejoría clínica dentro de los primeros 15 días desde la aleatorización. Se consideró mejoría clínica la reducción en al menos dos puntos en una escala ordinal de 7 puntos, o el alta hospitalaria, lo que ocurriera antes. Esta variable principal fue modificada posteriormente quedando definida como tiempo hasta la recuperación, considerando recuperación como el primer día, durante los 28 siguientes a la aleatorización, en el que el paciente cumple las categorías 1,2 ó 3 en la escala ordinal que resultó finalmente de ocho categorías, 1) no hospitalizado sin limitación de actividades, 2) no hospitalizado con limitación de actividades, requerimiento de



oxigenoterapia domiciliaria, o ambos, 3) hospitalizado sin necesidad de oxigenoterapia ni cuidados médicos continuos (se usa si la hospitalización se extendió por razones de control de la infección), 4) hospitalizado que no requiere oxigenoterapia pero requiere atención médica continua, cuidados médico da o soporte de oxígeno, 5) hospitalizado que requiere oxigenoterapia, 6) hospitalizado con ventilación mecánica no invasiva o uso de oxigenoterapia de alto flujo, 7) hospitalizado con ventilación mecánica invasiva u oxigenoterapia por membrana extracorpórea (ECMO) y 8) muerte. Este cambio de variable se justificó por la aparición de nueva información sobre que COVID-19 podría tener un curso más prolongado. La escala ordinal previamente constaba de 7 categorías y, posteriormente resultó en 8 al desdoblarse la categoría 3 en dos categorías diferentes. Estos cambios pueden afectar a los resultados de la variable principal.

Las variables secundarias más importantes fueron mortalidad a los 14 y 28 días y la comparación del estado clínico de los sujetos a día 15. Esta comparación se hizo de acuerdo con la escala ordinal de 8 categorías.

Los pacientes del grupo remdesivir tuvieron un tiempo de recuperación más corto que los pacientes del grupo placebo (mediana, 11 vs 15 días; índice de tasa de recuperación, 1,32; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,12 a 1,55; $P < 0,001$; 1059 pacientes). Entre los pacientes con una categoría ordinal inicial de 5, correspondiente a hospitalizados que requieren suplemento de oxígeno (sin necesidad de dispositivos de oxígeno de alto flujo) (421 pacientes), la tasa de recuperación fue de 1,47 (IC del 95%, 1,17 a 1,84); entre los pacientes con una categoría inicial de 4 (127 pacientes) y aquellos con categoría inicial de 6 (197 pacientes), las estimaciones de la razón de tasas para la recuperación fueron 1,38 (IC del 95%, 0,94 a 2,03) y 1,20 (IC del 95%, 0,79 a 1,81), respectivamente. Para los que recibieron ventilación mecánica o ECMO en el momento de la inscripción (puntuaciones ordinales iniciales de 7; 272 pacientes), la razón de tasas de recuperación fue 0,95 (IC del 95%, 0,64 a 1,42).

Los resultados preliminares de este ensayo sugieren que un ciclo de 10 días de remdesivir acorta cuatro días la recuperación clínica frente a placebo.

Sin embargo, en lo referente a la mortalidad, variable secundaria, la diferencia no fue significativa frente al grupo placebo (hazard ratio (HR) 0,70; IC del 95%, 0,47 a 1,04) a los 14 días de tratamiento. Todavía no se disponen de los datos de mortalidad a 28 días.

El beneficio fue más evidente en pacientes con una puntuación ordinal inicial de 5 (que requieren oxígeno), un hallazgo que probablemente se deba al mayor tamaño de la muestra en esta categoría (ya que la prueba de interacción del tratamiento por puntuación inicial en la escala ordinal no fue significativa).

Wang et al⁶ realizaron un ensayo fase III, doble ciego, multicéntrico y controlado con placebo, en el que se incluyeron 237 pacientes con COVID grave. Este estudio no demostró reducción en el deterioro clínico (HR 1,23 [0,87-1,75]). En el caso de mortalidad a 28 días (variable secundaria) no alcanzó diferencia significativa frente a placebo (14% vs 13%, diferencia 1,1%; IC del 95% [-8,1% a 10,3%]). Este estudio fue terminado prematuramente antes de alcanzar el tamaño muestral previsto calculado por los investigadores (453 pacientes) para poder demostrar diferencias con un adecuado poder estadístico.

En otro ensayo abierto de fase III aleatorizado, cuyo objetivo era comparar dos duraciones de tratamiento con remdesivir (5 y 10 días) en pacientes graves por COVID-19, la mediana del tiempo de hospitalización a día 14 del grupo de 5 días de tratamiento fue de 10 días frente a los 11 días del grupo con tratamiento durante 10 días. La mortalidad fue del 8% en



la pauta de 5 días y del 10,7% en la de 10 días⁸. Este ensayo no mostró diferencias significativas entre la pauta de 5 y 10 días en cuanto al beneficio clínico y es la base para recomendar de forma estándar una pauta de 5 días de remdesivir.

Por otro lado, Spinner et al⁷ realizaron un ensayo en pacientes con COVID-19 moderado ($SpO_2 >94\%$); los pacientes asignados a tratamiento con remdesivir durante 10 días no mostraron diferencia estadísticamente significativa con cuidado estándar en el estado clínico a los 11 días de tratamiento. Los pacientes tratados durante 5 días con remdesivir aunque tuvieron una diferencia estadísticamente significativa en el estado clínico frente a cuidado estándar, la importancia clínica de la misma fue incierta.

Hay que tener en cuenta que en los dos estudios que evaluaron la pauta de 10 días un 38% de los pacientes la completó en el estudio de Spinner et al⁷ y un 44% de los pacientes en el de Goldman et al⁸.

Con la limitada evidencia disponible, parece que los pacientes que presentan mejores resultados son los pacientes hospitalizados que requieren oxigenoterapia de bajo flujo. Los datos actuales no muestran beneficio en pacientes que han progresado en su enfermedad con requerimiento de oxigenoterapia de alto flujo o ventilación mecánica no invasiva o invasiva o ECMO. Para estos pacientes las opciones deberían limitarse a su inclusión en ensayos clínicos.

Por tanto, conforme a la evidencia disponible actualmente, no tenemos datos que muestren un efecto beneficioso de remdesivir sobre la mortalidad en comparación con placebo o con cuidados de soporte. Además, los resultados del tratamiento durante 5 días parecen más favorables que los del tratamiento de 10 días y esto puede representar una inconsistencia fisiopatológica. A destacar también, que existen posibles heterogeneidades en la respuesta entre subgrupos y que persiste un grado de incertidumbre no menor sobre la eficacia del tratamiento. Estos hechos deben considerarse para establecer tanto los criterios de selección y de seguimiento del tratamiento, así como para establecer el valor añadido del medicamento y la necesidad de un seguimiento de los resultados y de su efectividad en la práctica real.

En niños menores de 12 años, no incluidos en la indicación terapéutica de la ficha técnica autorizada, no hay datos procedentes de ensayos clínicos, y los datos disponibles son limitados en cuanto al uso de remdesivir.

El acceso del medicamento durante el embarazo y para los menores de 18 años que no cumplan los criterios definidos en este protocolo farmacoclínico se realiza a través de un programa específico de uso compasivo y no son objeto de este protocolo farmacoclínico. Para los pacientes < de 18 años con acceso por uso compasivo se diseñará en VALTERMED un seguimiento clínico específico.



2. OBJETIVO DE TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento antivírico con remdesivir es evitar la progresión de la gravedad de la enfermedad, favorecer la recuperación clínica de los pacientes y, de este modo, reducir de manera indirecta la duración de la estancia hospitalaria de los pacientes con COVID-19.

Además, se ha establecido la necesidad de medir la eficiencia del uso de remdesivir, su contribución para descongestionar la asistencia sanitaria de los pacientes elegibles (ver apartado 3), disminuyendo el consumo de recursos sanitarios derivados de la hospitalización de estos pacientes, acortando el tiempo de estancia hospitalaria y permitiendo, por tanto, un aumento de la capacidad asistencial del Sistema Sanitario.

3. CRITERIOS DE SELECCIÓN DE PACIENTES

Se consideran candidatos a recibir tratamiento con remdesivir los **pacientes hospitalizados con neumonía grave** por COVID-19 que cumplan todos los criterios siguientes:

- Adultos y adolescentes de edad ≥ 12 años y peso ≥ 40 Kg
- Pacientes con necesidad de suplemento de oxígeno que revierte con oxigenoterapia de bajo flujo (gafas nasales o mascarilla simple, con o sin reservorio).
- Pacientes con infección por SARS-CoV-2 confirmada por PCR que lleven un máximo de 7 días de síntomas.
- Pacientes con enfermedad definida con un mínimo de dos de los tres criterios siguientes:
 - Frecuencia respiratoria ≥ 24 rpm
 - SpO₂ $< 94\%$ en aire ambiente
 - Cociente presión arterial de oxígeno / fracción inspirada de oxígeno (PaO₂/FiO₂) < 300 mmHg

No deberá administrarse remdesivir en los siguientes casos:

- Pacientes con enfermedad grave que precisen ventilación no invasiva o utilización de dispositivos de oxígeno de alto flujo, ventilación mecánica invasiva o ECMO
- Enfermedad hepática grave: ALT o AST ≥ 5 veces el límite superior de la normalidad (LSN)
- Pacientes con insuficiencia renal grave (filtrado glomerular < 30 ml/min), en hemodiálisis, diálisis peritoneal.
- Necesidad de dos inotrópicos para mantener tensión arterial
- Mujeres embarazadas, lactantes o con test positivo de embarazo^a
- Evidencia de fallo multiorgánico.

^a No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de remdesivir en mujeres embarazadas. No se debe utilizar remdesivir durante el embarazo a menos que el estado clínico de las mujeres requiera tratamiento con este. El acceso del medicamento, durante el embarazo, está siendo en el momento de aprobación de este protocolo, a través de un programa específico de uso compasivo. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento. Se desconoce si remdesivir se excreta en la leche materna o los efectos sobre el lactante o sobre la producción de leche.



Criterios de interrupción de remdesivir

- Empeoramiento de la función hepática:
 - ALT/AST \geq 5 veces el LSN
 - Elevación de 3 veces el LSN de ALT y de 2 veces el LSN de la bilirrubina conjugada.
- Empeoramiento de la función renal: filtrado glomerular (ml/min) $<$ 30 ml/min

4. CONSIDERACIONES GENERALES PARA EL TRATAMIENTO CON REMDESIVIR

El tratamiento recomendado según la ficha técnica¹¹ es el siguiente:

Dosis de carga el día 1: 200 mg IV

Dosis diarias posteriores: 100 mg/día IV

Duración del tratamiento en el contexto actual,

Se recomienda no superar los 5 días de tratamiento con un máximo de 6 viales⁸.

En cuanto a las poblaciones especiales, los pacientes mayores de 65 años de edad no requieren un ajuste de la dosis. En pacientes con insuficiencia renal o hepática no se ha evaluado la farmacocinética del fármaco. Pacientes con TFG \geq 30 ml/min han recibido el tratamiento sin ajuste de dosis, pero no debe utilizarse aquellos con TFG $<$ 30 ml/min.

Se deben tener en cuenta las recomendaciones incluidas en la Ficha Técnica¹¹ en relación a las consideraciones sobre las advertencias y precauciones especiales de empleo.

Riesgo de disminución de la actividad antiviral cuando se administra de forma concomitante con otros medicamentos

No se recomienda la administración concomitante de remdesivir y fosfato de cloroquina o sulfato de hidroxiclороquina^b en base a los datos *in vitro* que demuestran un efecto antagonista de la cloroquina sobre la activación metabólica intracelular y la actividad antiviral de remdesivir. Según el estudio RECOVERY¹², el uso de hidroxiclороquina se asoció con un aumento de la duración de la estancia hospitalaria y un mayor riesgo de progresar hacia estados graves o la muerte. El ensayo SOLIDARITY¹³ tampoco demuestra una reducción de la mortalidad de los pacientes tratados ni con hidroxiclороquina ni con lopinavir/ritonavir^b, combinaciones de antivirales también consideradas para el tratamiento de la COVID-19.

Tampoco se recomienda su administración conjunta con rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, primidona e hipérico¹⁵.

^b Actualmente, estos tratamientos no están indicados para el tratamiento actual de la COVID-19 dado sus resultados negativos en los ensayos clínicos.



5. EVALUACIÓN Y SEGUIMIENTO

El/La médico/a que sea responsable del paciente en cada una de las etapas del proceso deberá registrar la siguiente información en VALTERMED.

Datos generales del paciente (se recogerán en VALTERMED antes de iniciar el tratamiento para realizar la evaluación):

- Código SNS^c
- Código CIP/CITE^c:
- NIF/NIE^c
- N^o Tarjeta Sanitaria^c
- NHC:
- Sexo^d:
- Fecha de nacimiento^d:

Caracterización de la enfermedad al inicio del tratamiento

- Fecha de inicio de los síntomas:
- Fecha de hospitalización:
- Cumple criterios de selección de los pacientes con neumonía grave por COVID-19 con necesidad de oxígeno suplementario que revierte con oxigenoterapia de bajo flujo:
Fecha:
 - Frecuencia respiratoria > 24 rpm: si/no
 - SpO2 basal <94%: si/no
 - Cociente presión arterial de oxígeno / fracción inspirada de oxígeno (PaO2/FiO2) < 300 mmHg: si/no
- Fecha de analítica:
- ALT basal (U/l) ≤ 5 veces el LSN: si/no
- AST basal (U/L) ≤ 5 veces el LSN: si/no
- Filtrado glomerular basal (ml/min) ≥ 30 ml/min: si/no

Datos analíticos al inicio del tratamiento (opcionales):

- Fecha de analítica:
- Proteína C reactiva (mg/l):
- Ferritina (mcg/l):
- LDH (U/L):

^c Es obligatorio rellenar al menos uno de estos campos.

^d Campos obligatorios.



- Dímero-D (ng/ml):
- Recuento de linfocitos basales ($\times 10^6/l$):

Tratamientos concomitantes para COVID-19 durante el ingreso: (opcional)

- Corticoides: si/no
- Otros:

Administración de REMDESIVIR (obligatorias):

- Fecha de la primera dosis:
- Número de viales utilizado: _____ viales:
- Suspensión prematura del tratamiento (Tratamiento completo sin suspensión prematura / suspensión prematura por Efectos adversos graves*/ Intolerancia/ alteraciones hepáticas/ empeoramiento / defunción/ desabastecimiento)

* En caso de efectos adversos, completar descripción en el apartado correspondiente más adelante

Evaluación clínica final de la enfermedad (obligatorias):

- Alta hospitalaria confirmada: en caso afirmativo, tiempo en días hasta el alta hospitalaria (desde el día 1 de inicio del tratamiento):
- Fecha de alta hospitalaria (alta del proceso Covid-19):
- Muerte confirmada: si/no en caso afirmativo, fecha de defunción:

Estado clínico final (obligatorias):

- Empeoramiento del estado clínico: si/no en caso afirmativo,
 - Ingreso en UCI: si/no fecha de ingreso: Duración ingreso UCI:
 - Necesidad de dispositivos de oxígeno de alto flujo: si/no Fecha inicio: Duración:
 - Necesidad de ventilación no invasiva: si/no Fecha inicio: Duración:
 - Necesidad de ECMO: si/no Fecha inicio: Duración:
 - Necesidad de ventilación mecánica invasiva: si/no Fecha inicio: Duración:
- ALT basal (U/l) ≤ 5 veces el LSN: si/no
- AST basal (U/L) ≤ 5 veces el LSN: si/no
- Filtrado glomerular (ml/min) ≥ 30 ml/min: si/no
- Bilirrubina conjugada (mg/dl) > 2 veces LSN: si/no



Datos analíticos finales (opcionales):

- Fecha de la última analítica:
- Proteína C reactiva (mg/l):
- Ferritina (mcg/l):
- LDH (U/L):
- Dímero-D (ng/ml):
- Recuento de linfocitos basales ($\times 10^6/l$):

Seguridad (opcional)

- Hipotensión: si/no
- Infección respiratoria nosocomial: si/no
- Fracaso renal: si/no
- Paro cardíaco: si/no
- Shock séptico: si/no
- Fibrilación auricular: si/no
- Síndrome de distrés respiratorio:
- Complicaciones tromboembólicas o isquémicas: si/no
- Neumotórax: si/no
- Alteraciones hepáticas graves: si/no
- Cualquier otro efecto adverso:

En ningún caso, ninguna recogida de datos debe competir con las obligaciones legales por las se notificarán todas las sospechas de reacciones adversas a través de su centro de farmacovigilancia (www.notificaram.es).



6. BIBLIOGRAFÍA

¹World Health Organization (WHO). Clinical management of COVID-19: interim guidance, 27 May 2020. Geneva: World Health Organization, 2020

²Casas-Rojo JM, Antón-Santos JM, Millán-Núñez-Cortés J, et al. Clinical characteristics of patients hospitalized with COVID-19 in Spain: Results from the SEMI-COVID-19 Registry [published online ahead of print, 2020 Jul 19]. Características clínicas de los pacientes hospitalizados con COVID-19 en España: resultados del Registro SEMI-COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Jul 19]. *Rev Clin Esp.* 2020;S0014-2565(20)30206-X. doi:10.1016/j.rce.2020.07.003 <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S001425652030206X>

³Berenguer J, Ryan P, Rodríguez-Baño J, et al. Characteristics and predictors of death among 4,035 consecutively hospitalized patients with COVID-19 in Spain [published online ahead of print, 2020 Aug 4]. *Clin Microbiol Infect.* 2020;S1198-743X(20)30431-6. doi:10.1016/j.cmi.2020.07.024

⁴Veklury (remdesivir). <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/veklury> [acceso: 27/08/2020]

⁵Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Preliminary Report [published online ahead of print, 2020 May 22]. *N Engl J Med.* 2020;NEJMoa2007764. doi:10.1056/NEJMoa2007764

⁶Wang 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.

⁷Spinner 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 [published online ahead of print, 2020 Aug 21]. *JAMA.* 2020;10.1001/jama.2020.16349. doi:10.1001/jama.2020.16349

⁸Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, et al. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19 [published online ahead of print, 2020 May 27]. *N Engl J Med.* 2020;NEJMoa2015301. doi:10.1056/NEJMoa2015301

⁹Grein J, Ohmagari N, Shin D, et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(24):2327-2336. doi:10.1056/NEJMoa2007016

¹⁰Documento técnico Manejo clínico del COVID-19: atención hospitalaria 18 de junio de 2020. [https://www.msccbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Protocolo manejo clinico ah COVID-19.pdf](https://www.msccbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Protocolo%20manejo%20clinico%20ah%20COVID-19.pdf)

¹¹FICHA TÉCNICA DE VEKLURY (REMDESIVIR) 100 MG. disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1201459001/ft_1201459001.html

¹²RECOVERY Collaborative Group. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with COVID-19: Preliminary results from a multi-centre, randomized, controlled trial. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.07.15.20151852>.

¹³World health Organization. "Solidarity" clinical trial for COVID-19 treatments. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments>

¹⁴COVID-19 Drugs interactions. <https://www.covid19-druginteractions.org/prescribing-resources>