

Remdesivir como tratamiento para COVID-19

Remdesivir for the treatment of COVID-19

Solmayra Yépez*, PhD Alberto Bustillos**

* Estudiante Carrera Medicina Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Técnica de Ambato. Ecuador

** PhD Biotecnología. Docente Investigador en la Universidad Técnica de Ambato – Ecuador. Carrera de Medicina.

aa.bustillos@uta.edu.ec

Resumen.

Introducción: El coronavirus SARS-CoV-2 se detectó inicialmente a finales de 2019, no existe un fármaco específico establecido para el tratamiento y debido a su homología con el virus del SARS se ha considerado al remdesivir como una opción terapéutica. A principios de agosto de 2020, este medicamento se encuentra disponible en Ecuador, se han realizado varios estudios con el fin de evaluar el remdesivir como medicamento de tratamiento para la infección por COVID-19. Varios estudios informaron que el remdesivir es efectivo en la mayoría de los casos, sin embargo, estos estudios tienen algunas limitaciones y no está lo suficientemente claro si el remdesivir reduce o no la carga de ARN viral y la mortalidad.

Objetivos: El objetivo fue realizar un artículo de revisión bibliográfico narrativo sobre la literatura científica actualizada sobre el uso del remdesivir como una opción antiviral para el tratamiento de pacientes con COVID-19, describiendo la evidencia encontrada sobre la eficacia, seguridad y reducción de la mortalidad en pacientes con COVID-19 tratados con remdesivir.

Material y Métodos: El objetivo fue realizar un artículo de revisión bibliográfico narrativo sobre la literatura científica actualizada sobre el uso del remdesivir como una opción antiviral para el tratamiento de pacientes con COVID-19, describiendo la evidencia encontrada sobre la eficacia, seguridad y reducción de la mortalidad en pacientes con COVID-19 tratados con remdesivir.

Resultados: Se revisaron 28 artículos científicos, de la revisión se observó que varios estudios reportan que el tratamiento con remdesivir muestra beneficios en la evolución clínica, sin embargo, se señalan limitaciones y se reportan ciertas dudas de la eficacia del tratamiento en la reducción de la carga viral y mortalidad.

Conclusiones: Los resultados de los diferentes ensayos clínicos, estudios aleatorizados evaluados en nuestra revisión, se observaron resultados contradictorios, ciertos autores reportan un beneficio notable del uso de remdesivir en pacientes con enfermedad grave y moderada por COVID-19, previniendo la progresión a neumonía grave y generando mejoría rápida en los pacientes tratados con este fármaco; sin embargo, se reportan limitaciones, no es todavía claro la eficacia del fármaco para reducir las tasas de carga de ARN viral y la reducción en la mortalidad.

Palabras clave: remdesivir, SARS-CoV-2. COVID-19

.Abstract.

Introduction: The SARS-CoV-2 coronavirus was initially detected at the end of 2019, there is no specific drug established for the treatment and due to its homology with the SARS virus, remdesivir has been considered as a therapeutic option. At beginning of august 2020, this drug is available in Ecuador, several studies have been carried out in order to evaluate remdesivir as a treatment drug for COVID-19 infection. Several studies reported

that remdesivir is effective in most cases, nevertheless, these studies have some limitations and it is not clear enough if remdesivir reduces or not viral RNA load and mortality.

Objective: To carry out a narrative review of the scientific literature which describes remdesivir as an antiviral option for the treatment of patients with COVID-19, as well as synthesize the evidence found about efficacy, safety, and reduction of mortality in COVID-19 patients treated with remdesivir.

Material and methods: A bibliographic review of the articles published in the databases: PubMed, EMBASE, and Scopus were carried out. A defined time limit was applied between april and october 2020. The selection of articles was made based on the following criteria: clinical trials, studies with quantitative methodology, and bibliographic reviews.

Results: 28 scientific articles were reviewed, it was observed that several studies report that treatment with remdesivir shows benefits in the clinical evolution, however, limitations are pointed out and certain doubts are reported about the efficacy of the treatment in reducing viral load and mortality.

Conclusions: The results of the different clinical trials, randomized studies evaluated in our review, contradictory results were observed, certain authors report a notable benefit of the use of remdesivir in patients with severe and moderate disease due to COVID-19, preventing progression to severe pneumonia and generating rapid improvement in patients treated with this drug; however, limitations are reported, the efficacy of the drug in reducing viral RNA load rates and reducing mortality is not yet clear.

Keywords: remdesivir, SARS-CoV-2, COVID-19

Recibido: 16-10-2020

Revisado: 19-12-2020

Aceptado:22-12-2020

Introducción.

El 11 de marzo del 2020 el COVID-19 fue declarado oficialmente como pandemia por la Organización Mundial de la Salud OMS. La primera experiencia en Estados Unidos de tratamiento de COVID-19, con evolución favorable en los pacientes ha sido reportado mediante el uso de remdesivir y recibió la autorización para el uso de emergencia por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) (1). El remdesivir (GS-57734) es un fármaco análogo de nucleótidos con amplia actividad antiviral que actualmente está siendo estudiado en ensayos clínicos. Resulta ser muy eficaz en la mayoría de los casos en los que se ha utilizado, siendo un motivo constante de investigación para comprobar la eficacia y la existencia de efectos secundarios.

Debido a estos antecedentes en la presente revisión bibliográfica se describen los principales resultados publicados por distintas investigaciones que evalúan la efectividad, especificidad y seguridad del remdesivir al ser usado como tratamiento para el COVID-19.

Objetivos

Realizar una revisión bibliográfica de la información de la literatura científica que se publique entre abril del 2020 a octubre del 2020 del uso del remdesivir como una opción antiviral para el tratamiento de pacientes con COVID-19

Material y métodos

Estudio descriptivo, observacional, retrospectivo, se realizó una revisión bibliográfica narrativa de los artículos publicados en las bases de datos: PubMed, EMBASE y Scopus. Se aplicó un límite temporal definido entre abril y octubre del 2020. La selección de los artículos se realizó en función de los siguientes criterios: ensayos clínicos, estudios con metodología cuantitativa y revisiones bibliográficas. Las palabras clave utilizadas fueron las siguientes: “Remdesivir”, “SARS-CoV-2”, “COVID-19”, “treating coronavirus”, “Therapeutic Options COVID19”. Del total de documentos que se encontraron, se seleccionaron 28 artículos de interés que aportaron información para cumplir los objetivos propuestos.

Resultados y discusión

El COVID-19 fue declarado como pandemia a nivel mundial por la OMS alcanzando en un corto período de tiempo numerosos contagios y muertes. Aproximadamente el 15% de los adultos afectados desarrollan neumonía que requiere tratamiento con oxígeno y un 5% desarrollan enfermedad crónica con insuficiencia respiratoria hipoxémica, fallo multiorgánico que requiere de soporte mecánico de ventilación (1).

En la actualidad no existen terapias antivirales de eficacia probada en el tratamiento de pacientes gravemente enfermos con COVID-19. En ausencia de un tratamiento eficaz para la infección por SARS-CoV-2 (COVID-19), se ha probado el remdesivir para su tratamiento, realizándose estudios que han demostrado un tiempo de recuperación significativamente más rápido (5)(19).

El remdesivir podría ser un potente inhibidor de la replicación del SARS-CoV-2 en células epiteliales nasales y bronquiales, por lo que la administración temprana del remdesivir podría ejercer una acción antiviral significativa y tendría efectos clínicos beneficiosos como infiltrados pulmonares reducidos (1)(3)(4).

La evaluación de fase III de remdesivir en el tratamiento de COVID-19 comenzó a principios del 2020 y dio resultados prometedores a fines de mayo del 2020 en Taiwán, donde aprobó su uso en pacientes con COVID-19 severo. Esto promovió su utilización en diferentes países (11)(21)(22).

En un estudio publicado el 22 de abril del 2020 se probó la eficacia del tratamiento con remdesivir en un modelo de macaco Rhesus infectados por SARS-CoV-2, donde se concluyó que el tratamiento terapéutico temprano con remdesivir tiene un beneficio clínico claro en los animales infectados, lo que se convierte en evidencia de que su uso temprano en pacientes con COVID-19 podría prevenir la progresión a neumonía grave, en este estudio los animales tratados con remdesivir no mostraron signos de enfermedad respiratoria y tenían infiltrados pulmonares reducidos en las radiografías (17).

La primera experiencia en Estados Unidos favorable de tratamiento de COVID-19 ha sido con remdesivir (6). Se observó eficacia al utilizarse para el COVID-19 en pacientes graves; sin embargo, su efecto en pacientes con enfermedad moderada se desconoce, por lo que se realizó un estudio por la American Medical Association publicado el 24 de agosto del 2020, con 596 pacientes que fueron aleatorizados y 584 comenzaron el estudio recibiendo remdesivir durante 5 días, donde se concluyó que

existió una diferencia estadísticamente significativa en la mejoría de la enfermedad (25).

Farmacológicamente el remdesivir ha sido diseñado para entregar de manera eficiente el análogo de monofosfato nucleósido GS-441524 en las células, donde sufre una rápida conversión al nucleósido trifosfato farmacológicamente activo GS-443902, que actúa como un análogo del trifosfato de adenosina (ATP) y compite con el sustrato de ATP natural para inhibir selectivamente el ARN viral dependiente del ARN polimerasa, es decir, el mecanismo principal de inhibición es la incorporación del nucleósido trifosfato GS-443902 en cadenas de ARN nacientes por ARN polimerasa viral, causando un retraso en la cadena de ARN terminal durante el proceso de replicación viral (5)(13)(20)(21)(24)(26). El remdesivir es inestable en el plasma y tiene una vía de activación compleja, lo que puede explicar su alta eficacia antiviral (24). Este fármaco también presenta un alto obstáculo genético a la resistencia en coronavirus y tiene una vida media intracelular prolongada que permite la dosificación una vez al día, infusiones intravenosas entre 3mg y 225 mg fueron bien toleradas sin evidencia de toxicidad renal o hepática, con farmacocinética lineal dentro de este rango de dosis y una vida media intracelular de más de 35 horas (12). El remdesivir (GS-5734) es un monofosforamido profármaco análogo de adenosina, ha demostrado tener efectos inhibidores sobre coronavirus animales y humanos, incluido el Síndrome Respiratorio Agudo Severo Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in vitro, e inhibe la replicación de estos virus. El efecto benéfico del remdesivir se da por su amplio espectro antiviral que incluye filovirus, paramixovirus, neumovirus y coronavirus, por lo que inhibe todos los coronavirus humanos (1)(8)(15)(20).

El 14 de mayo del 2020 se publicó reporte de caso por el Centro de Salud y Ciencia de la Universidad de Tennessee sobre una paciente embarazada positiva para COVID-19 en estado grave, la misma que fue tratada con remdesivir y terapia con plasma obteniéndose una mejoría exitosa a los 5 días de tratamiento, fue extubada con paso a aire ambiente y 24 horas más tarde de finalizar la terapia con remdesivir fue dada de alta (18).

La U.S. Food and Drug Administration (FDA) ha emitido una autorización de uso de emergencia de remdesivir para el tratamiento de pacientes hospitalizados con COVID-19, porque este fármaco puede mitigar la morbilidad, mortalidad por COVID-19 (2)(10)(14)(17)(23), dicho fármaco debe administrarse por vía intravenosa (24).

En un estudio publicado el 11 de junio por The New England Journal of Medicine se trataron con remdesivir 53 pacientes hospitalizados por COVID-19

grave y se observó mejoría en 36 de los 53 pacientes, lo que se considera un aporte para el resto de estudios aleatorizados que tienen como objetivo mostrar la eficacia del uso de remdesivir para el tratamiento de la infección causada por este virus (7). Para la aprobación global del remdesivir como tratamiento específico para el COVID-19, se están realizando una serie de estudios aleatorizados que terminen de confirmar la eficacia de su utilización, para esto se han establecido con el paso del tiempo los efectos adversos que se han presentado en los pacientes en los que se ha utilizado este fármaco, estos efectos adversos son anemia, lesión renal aguda, aumento de creatinina en sangre, fiebre, hiperglicemia y aumento de ATL y/o aspartato aminotransferasa (AST). Se produjeron efectos adversos de grado 3 o 4 en el 28,8%, mientras que se produjeron efectos adversos graves en el 21,1% (11)(14)(17).

En un estudio publicado en la International Journal of Infectious Diseases el 26 de junio del 2020, se estudiaron y describieron las características clínicas de 5 pacientes hospitalizados por COVID-19, y tratados con remdesivir, el resultado fue disminución de las cargas virales en las muestras de la nasofaringe, sin embargo, se dieron efectos secundarios en 4 de cada 5 pacientes que incluyeron dos elevaciones de alanina aminotransferasa (ALT) y dos casos de insuficiencia renal (26)(27)(28).

Dentro de las limitaciones evidenciadas en los estudios revisados, se administra el remdesivir de manera temprana, antes del pico de replicación viral, lo cual generaría serias limitaciones en su uso, debido a que en humanos el tiempo entre la infección y la detección está estimado entre 2 a 4 días.

En cultivos celulares el efecto del tratamiento con remdesivir se perdió al suministrarse 8 h después de la infección. En estudios con ratones el efecto antiviral se perdió si se administra a los 2 días después de la inoculación del virus. Estas limitaciones tienen que estudiarse a profundidad y evidencian la necesidad de que se continúe evaluando la efectividad del fármaco.

Conclusiones:

Los resultados de los diferentes ensayos clínicos, estudios aleatorizados e investigaciones analizadas sugieren un beneficio notable del tratamiento temprano con remdesivir en pacientes con enfermedad grave y moderada por COVID-19, sin embargo su uso tardío podría ser ineficaz. Debido a esta limitación, la revisión bibliográfica de remdesivir sugiere que podría ser ideal para la profilaxis

viral o tratamiento temprano, ya que su uso en estadios posteriores, a pocos días de la infección, podría ser ineficaz.

Conflictos de interés:

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Referencias bibliográficas

1. Wang Y. Zhang D. Du G. Du R. Zhao J. Fu S. Gao L. Cheng Z. Lu Q. Luo G. Wang K. Lu Y. Li H. Wang S. Ruan S. Yang C. Meid C. Wang Y. Ding D. Wu F. Tang X. Ye Y. Liu B. Yang J. Yin W. Wang A. Fan G. Zhou F. Liu Z. Gu X. Xu J. Shang L. Zhang Y. Cao L. Guo T. Wan Y. Qin H. Jiang Y. Jaki T. Hayden F. Horby P. Cao B. Wang C. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Elsevier [Internet] 2020 [Consultado 03 de Septiembre 2020]. 395: 1570-1580. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31022-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31022-9)
2. Eastman R. Roth J. Brimacombe K. Simeonov A. Shen M. Patnaik S. Hall M. Remdesivir: A review of its discovery and development leading to emergency use authorization for treatment of COVID-19. ACS Cent. Sci. [Internet] 2020 [Consultado 03 de Septiembre 2020]. 6: 672-683. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1021/acscentsci.0c00489>
3. Beigel J. Tomashek K. Dodd L. Mehta A. Zingman B. Kalil A. Hohmann E. Chu H. Luetkemeyers A. Kline S. Lopez de Castilla D. Finberg R. Dierberg K. Tapson V. Hsieh L. Patterson T. Paredes R. Sweeney D. Short W. Touloumi G. Lye D. Ohmagari N. Oh M. Ruiz G. Benfield T. Fätkenheuer G. Kortepeter M. Atmar R. Creech C. Lundgreen J. Babiker A. Pett S. Neaton J. Burgess T. Bonnett T. Green M. Makowski M. Osinusi A. Nayak S. Lane H. Remdesivir for the Treatment of Covid-19. The New England Journal of Medicine. [Internet] 2020 [Consultado 01 de Septiembre 2020]. Disponible en: DOI: 10.1056/NEJMoa2007764
4. Huang C. Zhou P. Zumla A. Oestereich L. Sheahan T. Mulangu S. Warren T. Savarino A. Yan Y. Vicent M. Mackenzie A. Remdesivir and choroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell Re-

- seach. [Internet] 2020 [Consultado 03 de Septiembre 2020]. 30: 269-271. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>
5. Kumar A. Singh A. Singh R. Misra A. Remdesivir in COVID-19: A critical review of pharmacology, preclinical and clinical studies. *Clinical Research and Reviews*. [Internet] 2020 [Consultado 29 de Agosto 2020]. 14: 641-648. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.05.018>
 6. Cao Y. Deng Q. Dai S. Remdesivir for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 causing COVID-19: An evaluation of the evidence. *Travel Med and Infectious Disease*. [Internet] 2020 [Consultado 03 de Septiembre 2020]. 35. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101647>
 7. GGrein J. Ohmagari N. Shin D. Diaz G. Asperges E. Castagba A. Feldt T. Green G. Green M. Lescure F. Nicastrì E. Oda R. Quiros K. Studemeister A. Redinski J. Ahmed S. Bennett J. Chelliah D. Chen D. Chihara S. Cohen S. Cunningham J. D'Arminio A. Ismail S. Kato H. Lapadula G. L Her E. Maeno T. Majumder S. Massari M. Mora M. Mutoh Y. Nguyen D. Verweij E. Zoufaly A. Osinusi A. DeZure A. Zhao Y. Zhong L. Chokkalingam A. ElboudwarejE. TelepL. Timbs L. Henne I. Sellers S. Cao H. Tan S. Winterbourne L. Desai P. Mera R. Gaggar A. Myers R. Brainard D. Childs R. Flanigan T. Compassionate use of Remdesivir for patients with severe COVID-19. *The New England Journal of Medicine*. [Internet] 2020 [Consultado 03 de Septiembre 2020]. 382(24). Disponible en: DOI: 10.1056/NEJMoa2007016
 8. Chen Y. Liu Q. Guo D. Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. *Journal of Medical Virology*. [Internet] 2020 [Consultado 29 de Agosto 2020]. 92: 418-423. Disponible en: DOI: 10.1002/jmv.25681
 9. Pardo J. Shukla A. Chamarthl G. Gupte A. The journey of remdesivir: from Ebola to COVID-19. [Internet] 2020 [Consultado 05 de Septiembre 2020]. 9: 1-9. Disponible en: DOI: 10.7573/dic.2020-4-14
 10. Lim S. DeBruin D. Leider J. Sederstrom N. Lynfield R. Baker J. Kline S. Kesler S. Rizza S. Wu J. Sharp R. Wolf S. Developing an Ethics Framework for Allocating Remdesivir in the COVID-19 Pandemic. *Mayo Clinic Proceedings*. [Internet] 2020 [Consultado 03 de septiembre 2020]. Disponible en: doi: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.06.016>
 11. Lamb Y. Remdesivir: First Approval. Springer Nature Switzerland. [Internet] 2020 [Consultado 05 de septiembre 2020]. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01378-w>
 12. Mohamed A. Remdesivir in the treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A simplified summary. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*. [Internet] 2020 [Consultado 29 de Agosto 2020]. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1767691>
 13. Agostini M. Andres E. Sims A. Graham R. Sheahan T. Lu X. Smith E. Case J. Feng J. Jordan R. Ray A. Cihlar T. Siegel D. Mackman R. Clarke M. Baric R. Denison M. Coronavirus susceptibility to the antiviral remdesivir (GS-5734) is mediated by the viral polymerase and the proofreading exoribonuclease. *mBio*. [Internet] 2018 [Consultado 05 de septiembre 2020]. 9:e00221-18. Disponible en : <https://doi.org/10.1128/mBio.00221-18>.
 14. Montastruc F. Thuriot S. Durrieu G. Hepatic disorders with the use of remdesivir for coronavirus 2019 (COVID-19). *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. [Internet] 2020 [Consultado 05 de septiembre 2020]. Disponible en: doi: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.07.050>.
 15. Li Z. Wang X. Cao D. Sun R. Li C. Li G. Rapid review for the anti-coronavirus effect of remdesivir. *Drug Discoveries and Therapeutics*. [Internet] 2020 [Consultado 05 de septiembre 2020]. 14(2): 73-76. Disponible en: DOI: 10.5582/ddt.2020.01015
 16. Igbinsosa I. Miller S. Bianco K. Nelson J. Kappagoda S. Blackburn B. Grant P. Subramanian A. Lyell D. El-Sayed Y. Aziz N. Use of Remdesivir for Pregnant Patients with Severe Novel 2019 Coronavirus Disease. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. [Internet] 2020 [Consultado 03 de septiembre 2020]. Disponible en: doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.08.001>.
 17. Willamson B. Feldmann F. Schwarz B. Meade K. Porter D. Schulz J. Doremalen N. Leighton I. Yinda C. Pérez L. Okumura A. Lovaglio J. Hanley P. Saturday G. osio C. Anzick S. Barblan K. Clhar T. Martens C. Scott D. Munster V. Wit E. Clinical benefit of remdesivir in rhesus macaques infected with SARS-CoV-2. *Nature*. [Internet] 2020 [Consultado 05 de septiembre 2020]. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2423-5>
 18. Anderson J. Schauer J. Bryant S. Graves C. The use of convalescent plasma therapy and

- Remdesivir in the successful management of a critically ill obstetric patient with novel coronavirus 2019 infection: a case report. Elsevier. [Internet] 2020 [Consultado 03 de Septiembre 2020]. 27. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.crwh.2020.e00221>
19. Davies M. Osborne V. Lane S. Roy D. Dhanda S. Evans A. Shakir S. Remdesivir in treatment of COVID-19: A systematic Benefit- risk assessment. Drug Safety. [Internet] 2020 [Consultado 03 de Septiembre 2020]. Disponible en <https://doi.org/10.1007/s40264-020-00952-1>
20. Reza S. Farhadi T. Velayati A. A review on remdesivir: a posible promising agent for the treatment of COVID-19. Dovepress. [Internet] 2020 [Consultado 05 de Septiembre 2020]. 14: 3215-3222. Disponible en: <http://doi.org/10.2147/DDDT.S261154>
21. Kirchdoerfer R. Halting coronavirus polymerase. JBC. [Internet] 2020 [Consultado 06 de septiembre 2020]. 295(15): 4780-4781. Disponible en: DOI 10.1074/jbc.H120.013397
22. Sisay M. Available evidence and ongoing clinical trials of remdesivir: could it be a promising therapeutic option for COVID-19. Frontiers in Pharmacology. [Internet] 2020 [Consultado 04 de Septiembre 2020]. 11.(791). Disponible en: doi: 10.3389/fphar.2020.00791
23. Schooley R. Carlin A. Beadle J. Valiaeva N. Quan X. Zhang A. Garrestson V. Smith J. Hostetler K. Rethinking remdesivir: synthesis of lipid prodrugs that substantially enhance anti-coronavirus activity. bioRxiv. [Internet] 2020 [Consultado 03 de Septiembre 2020]. Disponible en: <https://doi.org/10.1101/2020.08.26.269159>.
24. Parang K. Salem N. Kazeminy A. Tiwari R. Comparative Antiviral Activity of Remdesivir and Anti- HIV Nucleoside Analogs Against Human Coronavirus 229E (HCoV-229E). Molecules. [Internet] 2020 [Consultado 05 de Septiembre 2020]. 25. (2343). Disponible en: doi:10.3390/molecules25102343
25. Spinner C. Gottlieb R. Criner G. Arribas J. Cattelan A. Viladomiu A. Ogbuagu O. Malhotra P. Mullane K. Castagna A. Chai L. Roestenberg M. Yin O. Bernasconi E. Le Turnier P. Chang S. SenGupta A. Brainard D. McPhail M. Bhagani S. Ahn M. Sanyal A. Huhn G. Marty F. Effect of Remdesivir vs Standard care on clinical status at 11 days in patientst with moderate COVID-19. JAMA. [Internet] 2020 [Consultado 03 de Septiembre 2020]. Disponible en: <https://jamanetwork.com/ on 08/24/2020>
26. Dubert M. Visseaux B. Isernia V. Bouadma L. Deconinck L. Patrier J. Wicky P. Le Pluart D. Kramer L. Rioux C. Le Hingrat Q. Houhou-Fidouh N. Yazdanpanah Y. Ghosn J. Lescuré F. Case reports study of the first five patients COVID-19 treated with remdesivir in France. International Journal of Infectious Diseases. [Internet] 2020 [Consultado 05 de septiembre 2020]. Disponible en: doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.06.093>
27. Hillaker E. Belfer J. Bondici A. Murad H. Dumkow L. Delayed initiation of remdesivir in a COVID-19 positive patient. Pharmacotherapy. [Internet] 2020 [Consultado 05 de septiembre 2020]. 40(6):592–598. Disponible en: doi: 10.1002/phar.2403
28. Paquini Z. Montali R. Temperoni C. Canovari B. Mancini M. Tempesta M. Pimpini D. Zalloco N. Barchiesi F. Effectiveness of remdesivir in patients with COVID-19 under mechanical ventilation in a Italian ICU. Journal of Antomicrobial Chemotherapy. [Internet] 2020 [Consultado 04 de septiembre 2020]. Disponible en: doi:10.1093/jac/dkaa321