



REPÚBLICA DE GUINEA ECUATORIAL
MINISTERIO DE SANIDAD Y BIENESTAR SOCIAL
COMITÉ TÉCNICO DE VIGILANCIA Y RESPUESTA ANTE LA PANDEMIA
COVID-19

“PROTOCOLO DE USO DEL REMDESIVIR EN EL TRATAMIENTO DE
PACIENTES GRAVES O CRÍTICOS POR COVID-19”



Versión: 1.0

Malabo, 13 de julio de 2020

COORDINACIÓN

- ✓ Ministerio de Sanidad y Bienestar Social
- ✓ Comité Técnico Nacional para vigilancia y Respuesta a la Pandemia por COVID-19.

REDACCIÓN DEL DOCUMENTO

- ✓ MsC Dr. Gilberto Manuel Peña Sánchez, Especialista en Medicina Interna, Master Urgencias Médicas. Jefe de la Brigada Médica Cubana
Miembro Subcomisión de manejo de casos
- ✓ Dr. Manuel Jiménez Cardero, Especialista en Medicina Interna.
Miembro Subcomisión de manejo de casos

TABLA DE CONTENIDO

I.	INFORMACIÓN GENERAL.....	4
II.	JUSTIFICACIÓN	4
	Estudios.....	4
	Tratamiento de COVID-19.....	4
III.	MECANISMO DE ACCIÓN.....	7
IV.	AUTORIZACIÓN PARA SU APLICACIÓN.....	7
V.	CONTEXTO DE INDICACIÓN CLÍNICA	7
VI.	DOSIFICACIÓN	7
	6.1 - Dosis Adultos.....	7
	6.2 - Dosis Pediátricas	7
VII.	FORMA DE PREPARACIÓN.....	8
VIII.	CONTRAINDICACIONES	8
	PROTOCOLO PARA SU USO EN GUINEA ECUATORIAL	9
IX.	ALMACENAMIENTO CENTRALIZADO	9
X.	UNIDADES SELECCIONADAS PARA SU APLICACIÓN.....	9
XI.	DISTRIBUCIÓN POR UNIDADES.....	9
XII.	SISTEMA DE PEDIDO POR UNIDADES AL ALMACÉN CENTRAL	10
XIII.	MECANISMO DE CONTROL EN LA INSTITUCIÓN SANITARIA Y A NIVEL DEL COMITÉ TÉCNICO DE VIGILANCIA Y RESPUESTA A LA COVID-19.....	11
	13.1 A NIVEL DE LA INSTITUCIÓN SANITARIA	11
	13.2 A NIVEL DEL COMITÉ TÉCNICO DE VIGILANCIA Y RESPUESTA A LA COVID-19.....	11
XIV.	VALORACIÓN DE RESULTADOS POR EL CONSEJO CIENTÍFICO.....	12

I. INFORMACIÓN GENERAL

¿QUÉ ES EL REMDESIVIR?

El Remdesivir es un medicamento que fue desarrollado por la compañía biotecnológica estadounidense Gilead Sciences, como un tratamiento para la enfermedad del virus del ébola y las infecciones causadas por el virus de Marburgo, posteriormente se descubrió que muestra una actividad antiviral razonable contra otros virus, entre ellos el virus sincitial respiratorio, el virus de la fiebre de Lassa y posiblemente el coronavirus que causa el MERS.

Se realizaron ensayos clínicos con Remdesivir durante la epidemia provocada por el virus del Ébola en África Occidental entre 2013 y 2016. Los resultados preliminares fueron prometedores y se usó en el entorno de emergencia para el Brote de Ébola de Kivu 2018-20 junto con otros ensayos clínicos, hasta agosto de 2019, cuando los funcionarios de salud congoleños anunciaron que no era efectivo en comparación con otros tratamientos como el mAb114 y el producido por Regeneron REGN3470-3471-3479 (también llamado REGN-EB3).

Durante la pandemia por el coronavirus COVID-19 a inicios del 2020, el antiviral fue sometido a pruebas en laboratorios de Estados Unidos, mostrando efectos positivos (aunque preliminares).

II. JUSTIFICACIÓN

Estudios

Tratamiento de COVID-19

En enero de 2020, Gilead comenzó las pruebas de laboratorio de remdesivir contra SARS-CoV-2, indicando que se había demostrado que remdesivir era activo contra SARS y MERS en modelos animales. Además, una pequeña prueba de remdesivir en monos macacos rhesus con infecciones por COVID-19 descubrió que previene la progresión de la enfermedad. El 21 de enero de 2020, el Instituto de Virología de Wuhan solicitó una "patente de uso" china en remdesivir, para el nuevo uso del tratamiento de COVID-19.¹⁷

Ensayos en China

En un estudio en China publicado el 4 de febrero de 2020 se realizaron ensayos estándar para probar 5 fármacos aprobados por la Agencia de Medicamentos y Alimentación (FDA, siglas en inglés) (ribavirina, penciclovir, nitazoxanida, nafamostat y cloroquina) y dos fármacos de amplio espectro (remdesivir y favipiravir) en células vero E6 infectadas *in vitro* con un aislado clínico de SARS-CoV-2.

El objetivo fue medir los efectos de los compuestos sobre la citotoxicidad, el rendimiento del virus y las tasas de infección de nuevo coronavirus. El estudio concluye que tanto la cloroquina como remdesivir son efectivos para el control del virus *in vitro* y sugiere se inicien las pruebas clínicas.

Ensayos clínicos

A fines de enero de 2020, se administró remdesivir a un paciente de EE.UU. Confirmado como infectado por SARS-CoV-2, en el condado de Snohomish, Washington, para "uso compasivo" después de que progresó a neumonía. Si bien no se pueden establecer conclusiones generales basadas en el tratamiento único, la condición del paciente mejoró, y finalmente fue dado de alta.

Del 6 de febrero al 29 de marzo de 2020 se llevó a cabo un estudio clínico en Wuhan, China. La investigación se realizó en 10 hospitales e incluyó a 236 pacientes con COVID-19 de edad promedio 65 años. El grupo experimental fue de 156 pacientes y el grupo de control fue de 78. La prueba controlada aleatorizada en el grupo experimental consideró la toma de 200 mg remdesivir en infusión el primer día y luego 100 mg los días 2 a 10. El periodo de observación para el grupo experimental fue de 21 días versus 23 días para el grupo placebo. Al final del periodo de observación, 14 % de los pacientes en tratamiento con remdesivir habían muerto versus 13 % del grupo de control. Los hallazgos del estudio no son concluyentes.

El medicamento se usó como terapia antiviral experimental en el Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas "Lazzaro Spallanzani" en Roma para tratar a una pareja de turistas chinos afectados por COVID-19. El 25 de febrero de 2020 comenzó un ensayo clínico del NIH para comprobar la utilidad del remdesivir en el tratamiento del COVID-19. De esta manera, Gilead Sciences podría tomar la delantera en la lucha contra la COVID-19 si se confirman los resultados preliminares,

lo cual no solo significaría un tratamiento que funcione para la enfermedad, sino también permitiría retomar la normalidad económica mucho más rápido que no teniéndolo.

El 18 de marzo de 2020, la OMS anunció el lanzamiento de un ensayo clínico pragmático de cuatro brazos (ensayo SOLIDARITY) que incluiría a un grupo de pacientes tratados con remdesivir. Si bien un estudio de cohorte publicado en abril de 2020 vio una posible mejoría, determinar si el medicamento es efectivo o no requerirá un ensayo controlado aleatorio.

A partir de abril de 2020, la Universidad Johns Hopkins considera que remdesivir es el tratamiento más prometedor para COVID-19 y hay al menos siete ensayos clínicos en curso o planificados por separado.

Una primera vista a datos sobre una prueba clínica actual mostró beneficios, de 125 pacientes, 113 eran severos, la mayoría ya fueron dados de alta y la mayoría recibió el alta en 6 días. Estudios de Covid-19 severo incluyen a 2.400 participantes en 152 sitios de ensayos clínicos diferentes en todo el mundo. Estudios de Covid-19 moderado incluye 1.600 pacientes en 169 centros diferentes.

Los resultados de dos estudios clínicos (de los ya mencionados) muestran que puede acortar el tiempo que lleva recuperarse de la infección, reduciéndolo de 15 a 11 días. Para los investigadores, estos resultados preliminares **«respaldan el uso de remdesivir para pacientes hospitalizados con covid-19 y que requieren oxigenoterapia suplementaria»**. Pero aun al usar este fármaco, la mortalidad siguió siendo alta, lo que les lleva a evaluar la utilización de agentes antivirales *«en combinación con otros enfoques terapéuticos o combinaciones de agentes antivirales»*.

III. MECANISMO DE ACCIÓN

El Remdesivir inhibe la ARN polimerasa viral y por lo tanto evita que el virus se multiplique por la replicación en las células infectadas.

IV. AUTORIZACIÓN PARA SU APLICACIÓN

Independientemente que el RDV aún se encuentra en etapa experimental, lo que debía definir su uso exclusivo bajo el amparo de ensayos clínicos (ejemplo: Solidarity de la OMS), los resultados prometedores de diferentes ensayos clínicos, derivaron en que La Administración de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos (FDA) emitiera una autorización para el uso de emergencia del antiviral, y a su vez la Agencia Europea del Medicamento (EMA) emitió una autorización condicional, teniendo en cuenta la situación excepcional por la pandemia.

V. CONTEXTO DE INDICACIÓN CLÍNICA

Neumonía moderada o grave: alteración radiológica con infiltrados pulmonares y SaO₂ <94%, y que requieren administración suplementaria de Oxígeno o Ventilación Mecánica Invasiva o ECMO (oxigenación per membrana extracorpórea)

VI. DOSIFICACIÓN

6.1 - Dosis Adultos

- Pacientes que requieren ventilación mecánica invasiva y/u oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO): Dosis de carga el primer día de 200 mg IV seguida de una dosis de mantenimiento de 100 mg IV al día desde el día 2 al día 10.
- Pacientes que no requieren ventilación mecánica invasiva y/u ECMO: Dosis de carga el primer día de 200 mg IV seguida de una dosis de mantenimiento de 100 mg IV al día desde el día 2 al día 5 (que podrá prolongarse 5 días más, es decir hasta el día 10, si no hay una mejoría clínica).

6.2 - Dosis Pediátricas

- Para ≥40 kg de peso, igual que adultos:
 - Si requieren ventilación mecánica invasiva y/u oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO): dosis de carga inicial de 200 mg IV seguida de una dosis de mantenimiento de 100 mg IV al día desde el día 2 al día 10.

- Si no requieren ventilación mecánica invasiva y/o ECMO: Dosis de carga el primer día de 200 mg IV seguida de una dosis de mantenimiento de 100 mg IV al día desde el día 2 al día 5 (que podrá prolongarse 5 días más, es decir hasta el día 10, si no hay una mejoría clínica).
- Para peso entre 3,5 y <40 kg:
 - Si requieren ventilación mecánica invasiva y/o ECMO: dosis de carga el primer día de 5 mg/kg IV seguido de una dosis de mantenimiento de 2,5 mg/kg IV desde el día 2 al día 10.
 - Si no requieren ventilación mecánica invasiva y/o ECMO: Dosis de carga el primer día de 5 mg/kg IV seguida de una dosis de mantenimiento de 2,5 mg/kg IV al día desde el día 2 al día 5 (que podrá prolongarse 5 días más, es decir hasta el día 10, si no hay una mejoría clínica).

VII. FORMA DE PREPARACIÓN

- Remdesivir 150mg por vial. Cada vial debe reconstituirse con 30 mL de agua para inyección (API), obteniendo una concentración final de 5 mg/mL. La dosis requiere una dilución posterior en un volumen de 100 a 250 ml de suero fisiológico (SF) a administrar en 30 min.
- Remdesivir 100mg vial. Cada vial debe reconstituirse con 20 mL de API, obteniendo una concentración final de 5 mg/mL. La dosis requiere una dilución posterior en un volumen de 100 a 250 ml de solución salina 0.9% a administrar en 30 – 120 min.
- Estabilidad 4h a temperatura ambiente y 24h en frigorífico.

VIII. CONTRAINDICACIONES

Criterio de exclusión:

- ALT (Alanina Aminotransferasa) o AST (Aspartato Aminotransferasa) > 5 veces superior al límite superior de la normal
- Filtrado glomerular < 30 ml/min/1,73 m²
- Historia de hipersensibilidad al fármaco o sus componentes.

PROTOCOLO PARA SU USO EN GUINEA ECUATORIAL

IX. ALMACENAMIENTO CENTRALIZADO

El producto será almacenado en el Hospital de Sampaka en Malabo y en el Hospital Mondong de Bata, desde donde serán distribuidos a las unidades asignadas según protocolo.

X. UNIDADES SELECCIONADAS PARA SU APLICACIÓN

Teniendo en cuenta que los criterios de inclusión definen, a los pacientes con neumonías, reportados de graves o críticos, fueron seleccionados siete instituciones sanitarias que poseen Unidades de Cuidados Intensivos para el manejo de estos pacientes, los cuales se relacionan a continuación.

1. Hospital de Sampaka, Malabo.
2. Centro Médico La Paz, Malabo.
3. Policlínico Loeri Comba, INSESO Malabo
4. Hospital Mondon, Bata
5. Centro Médico La Paz, Bata.
6. Hospital Nuevo INSESO, Bata.
7. Policlínica Virgen de Guadalupe, Mongomo

XI. DISTRIBUCIÓN POR UNIDADES

Partiendo del protocolo terapéutico indicado, definimos que cada paciente debe recibir como dosis mínima 6 bulbos de Remdesivir (RDV) y como dosis máxima 11 bulbos.

La asignación a las instituciones sanitarias se hará tomando como referencia el número de pacientes ingresados en estas instituciones y que cumplan los criterios de inclusión, además de un 20 % por encima (Stock de seguridad), como se describe en la siguiente tabla.

No.	Centro de tratamiento elegido	Distribución de RDV según		
		Total de pacientes ingresados que cumplan los criterios	Stock de seguridad	Cantidad de bulbos a solicitar
1	Hospital de Sampaca	x	2	Según el número de pacientes en UCI que cumplan los criterios de inclusión
2	Centro Médico La Paz, Malabo	x	2	
3	Policlínico Loeri Comba. INSESO Malabo	x	2	
4	Centro de Mondong de Bata	x	2	
5	Centro Médico La Paz, Bata	x	2	
6	Hospital Nuevo INSESO, Bata	x	2	
7	Policlínica Virgen de Guadalupe, Mongomo	x	2	
TOTAL		x	14	

XII. SISTEMA DE PEDIDO POR UNIDADES AL ALMACÉN CENTRAL

- ✓ En cada institución se designará una Equipo responsable de llevar el control de inventario, utilización del fármaco, además de los resultados de su aplicación.
- ✓ Este equipo será el responsable de elaborar la información resumen del proceso para actualizar a los directivos de la institución y al Comité Técnico de Vigilancia y Respuesta a la COVID-19.
- ✓ Tomando como base la distribución definida en el acápite No. 11, cada hospital hará la solicitud del tratamiento asignado lo cual le permitirá garantizar cobertura según número de pacientes ingresados (que cumplan los criterios) y un 20 % por encima para evitar ruptura de stock.
- ✓ El pedido se realizará semanalmente, todos los viernes después de conciliar con la Subcomisión de Medicamentos del Comité Técnico, declarando lo

anteriormente asignado, lo consumido y comprometido por paciente bajo tratamiento, la existencia actual y la necesidad.

XIII. MECANISMO DE CONTROL EN LA INSTITUCIÓN SANITARIA Y A NIVEL DEL COMITÉ TÉCNICO DE VIGILANCIA Y RESPUESTA A LA COVID-19.

13.1 A NIVEL DE LA INSTITUCIÓN SANITARIA

- ✓ El médico de asistencia confeccionará una receta médica por paciente, lo cual nos permitirá abrir un expediente de tratamiento para garantizar (reservar) el tratamiento completo de cada paciente. La receta reflejará los siguientes datos
 - Datos generales del paciente.
 - Número de la cama
 - Número de la Historia Clínica
 - Dosis indicada

- ✓ El profesional responsable de la farmacia dispensará el tratamiento diariamente, lo cual se realizará bajo mecanismo de reposición una vez entregado el bulbo vacío de la dosis anteriormente aplicada.

- ✓ El tratamiento que, con independencia de la causa, culmine antes de los días definidos (5 o 10 días), se realizará el cierre del expediente, donde se reflejará los días de tratamiento, la cantidad de bulbos utilizados y el excedente.

- ✓ Estos bulbos que pudieron quedar al cerrar un expediente de tratamiento se sumarán al inventario y se restarán al pedido de la siguiente semana.

13.2 A NIVEL DEL COMITÉ TÉCNICO DE VIGILANCIA Y RESPUESTA A LA COVID-19

- ✓ Se designará un responsable de esta actividad, el cual será el punto focal entre la institución sanitaria y el Comité Técnico de Vigilancia y Respuesta a la COVID-19.

- ✓ Este conformará su equipo de trabajo, el cual se encargará de llevar el control del inventario, el consumo, vigilancia de ruptura de stock, así como otros elementos cualitativos del proceso.
- ✓ Semanalmente elaborará informe valorativo del proceso para que sea presentado por la Subcomisión de Medicamentos al Comité Técnico.
- ✓ Se notificarán las incidencias detectadas, así como las medidas para su erradicación.
- ✓ Facilitará los Cuadernos de Recogida de Datos al Consejo Científico para la evaluación de los resultados.

XIV. VALORACIÓN DE RESULTADOS POR EL CONSEJO CIENTÍFICO.

- ✓ El Consejo Científico sesionará con una frecuencia quincenal, donde compilará los resultados y realizará una evaluación de los mismos tras la aplicación del tratamiento, los cuales serán presentados al Comité de Vigilancia y Respuesta a la COVID-19 y este al Comité Político.

BIBLIOGRAFÍA

1. Agostini ML, Andres EL, Sims AC, et al. Coronavirus Susceptibility to the Antiviral Remdesivir (GS-5734) Is Mediated by the Viral Polymerase and the Proofreading Exoribonuclease. *mBio*. 2018; 9: pii:e00221-18.
2. COVID-19 Update: FDA Broadens Emergency Use Authorization for Veklury (remdesivir) to Include All Hospitalized Patients for Treatment of COVID-19
3. Mild/Moderate 2019-nCoV Remdesivir RCT. Clinicaltrials.gov NCT04252664. Disponible en <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04252664?cond=ncov&draw=2&rank=1>
Mulangu S, Dodd LE, Davey RTJ, Tshiani Mbaya O, Proschan M, Mukadi D, Lusakibanza Manzo M, Nzolo D, Tshomba Oloma A, Ibanda A, Ali R, Coulibaly S, Levine AC, Grais R, Diaz J, Lane HC, Muyembe-Tamfum J-J, Sivahera B, Camara M, Kojan R, Walker R, Dighero-Kemp B, Cao H, Mukumbayi P, Mbala-Kingebeni P, Ahuka S, Albert S, Bonnett T, Crozier I, Duvenhage M, et al. A Randomized, Controlled Trial of Ebola Virus Disease Therapeutics. *N Engl J Med*; 2019; 381: 2293–2303. doi: 10.1056/NEJMoa1910993
4. Wang M. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro.
5. WHO. Clinical management of severe acute respiratory infection when Novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected: Interim Guidance. WHO/nCoV/Clinical/2020.2