

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO



HOSPITAL MEDICA SUR

Eficacia del uso de remdesivir comparado con la terapia soporte
en los pacientes hospitalizados por COVID-19 en Fundación
Clínica Médica Sur

TESIS

QUE PARA OBTENER EL:

TÍTULO DE ESPECIALISTA

EN:

MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

BRENDA ACEVES SÁNCHEZ

TUTOR:

DANIEL ANTONIO AGUILAR ZAPATA

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD.MX., 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

CONTENIDO

1. ANTECEDENTES	3
2. MARCO DE REFERENCIA	5
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	8
4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	9
5. JUSTIFICACIÓN	9
6. OBJETIVO	10
7. HIPÓTESIS.....	11
8. MÉTODOS.....	12
a) DISEÑO DEL ESTUDIO	12
b) PROCEDIMIENTOS.....	12
9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	13
10. RESULTADOS	15
11. DISCUSIÓN.....	27
12. CONCLUSIÓN.....	30
13. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	31

1. ANTECEDENTES

El primer caso secundario a enfermedad por coronavirus fue registrado en 1960 y fue tratado como un virus simple no fatal hasta el año 2002. Debido a su alta transmisibilidad entre humanos, luego de su primera aparición en el sur de China a finales del 2002, condujo rápidamente a una pandemia mundial en 2003 y se marcó como una de las amenazas para la salud pública más importantes del siglo XXI. (1)

Los coronavirus (CoV) pertenecen a la familia Coronaviridae, en el orden de Norovirales, organizados en tres grupos: α -CoV, β -CoV y γ -CoV. (2) Históricamente, 2 de los virus β -CoV han causado brotes graves de enfermedades respiratorias agudas en la provincia de Guangdong en China (2002-2003) y Medio Oriente (2012); el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV) y el coronavirus del síndrome respiratorio del oriente medio (MERS-CoV), respectivamente (3). En diciembre de 2019, un nuevo brote de coronavirus, ahora conocido como coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), se identificó por primera vez en Wuhan, China.

Hasta la semana epidemiológica número 32 del 2021, han sido registrados 206,693,357 casos acumulados de COVID-19, lo que se traduce en 2,655.17 casos por cada 100,000 habitantes a nivel mundial. La Ciudad de México, hasta el momento registra la mayor parte de los casos a nivel nacional, con un total de 846,775 casos, constituyendo por sí sola más de una cuarta parte (27.2%) de todos los casos acumulados en la República Mexicana (4). El riesgo de mortalidad por COVID-19 se ve afectado por la presencia de comorbilidades; tales como, la presencia de enfermedades cardiovasculares (10.5%) diabetes mellitus tipo 2 (7.3%), neumopatías crónicas (6%), hipertensión y obesidad. (5,6)

La severidad de los síntomas de COVID-19 son clasificados en afección leve (síntomas respiratorios leves hasta neumonía leve) presentados en un 81%, afección severa (disnea, hipoxia e involucre pulmonar del 50%) en un 14% y afección crítica (falla orgánica múltiple, insuficiencia respiratoria y choque) representando un 5%. El tiempo promedio del inicio del cuadro a la presentación de disnea varía entre 5 a 8 días y un promedio de 8 a 12 días para la aparición de insuficiencia respiratoria aguda. (6)

Dentro de las opciones terapéuticas aprobadas por la Asociación de Alimentos y Medicamentos (FDA) y guías estandarizadas; se encuentra el remdesivir, antiviral recomendado en pacientes hospitalizados por COVID-19 con requerimientos bajos de oxígeno. (7,8) Este medicamento forma parte del grupo de los análogos de la adenosina con actividad antiviral en contra de los virus de la familia *Paramixoviridae*, *Coronaviridae* y *Filoviridae*, responsables de virus patógenos causantes del Ébola y del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS) (9). El remdesivir (GS- 5734) ha demostrado su efecto *in vitro* en contra del SARS- COV-2 en células epiteliales humanas; así como eficacia virológica en modelos primates mediante la inhibición de la polimerasa dependiente de RNA. (10)

El remdesivir (GS-5734) posee un tiempo de vida medio relativamente corto (0.9 horas), transformándose en sus metabolitos intracelulares intermedios, GS-704277 y GS-4471524, previo a la conversión al metabolito activo GS-443902. Las concentraciones de plasma del antiviral que se alcanzan mediante su administración se mantienen muy por arriba de la dosis requerida para inhibir la replicación de SARS- CoV-2 *in vitro*.(11) La biodisponibilidad del medicamento se alcanza únicamente por medio de la fórmula intravenosa; por lo que se recomienda su infusión para 30 a 120 minutos. La dosis recomendada para adultos y pacientes pediátricos con un peso mayor a 40 kg es una dosis de carga de 200 mg seguido de una dosis diaria de 100 mg. (12)

La administración profiláctica de remdesivir en modelos de ratones es capaz de disminuir la carga viral así como de reducir las lesiones pulmonares, infiltrados inflamatorios perivasculares, edema intra alveolar; así como de prevenir el deterioro de la función pulmonar. (13) Los principales efectos adversos del antiviral, varían entre síntomas leves como náusea, vómito, diarrea, elevación de transaminasas y elevación de creatinina. Sin embargo, el medicamento es bien tolerado comparado con pacientes que utilizan terapia de soporte. Dentro de los efectos adversos severos se incluye el choque séptico, paro cardiorrespiratorio, insuficiencia respiratoria, tromboembolia pulmonar y trombosis venosa profunda. (14)

Dentro de los últimos ensayos clínicos publicados, se sugiere que el uso de remdesivir promueve la recuperación clínica temprana, disminuyendo la mortalidad y/o la progresión a ventilación mecánica invasiva; así como el acortamiento de la estancia hospitalaria. (15)

2. MARCO DE REFERENCIA

Existen 5 ensayos clínicos aleatorizados principales que evalúan la eficacia y seguridad del uso de remdesivir en pacientes afectados por COVID-19. (16–20) Todos los estudios que se mencionarán a continuación, utilizaron la posología intravenosa indicada para el remdesivir mediante 200 mg el primer día y 100 mg los días subsiguientes. Dentro de los criterios de inclusión que los estudios comparten, fue la confirmación de la infección por COVID-19 por PCR y se excluyen aquellos pacientes con hepatopatía (niveles de transaminasas 5 veces por arriba del límite superior normal) y/o enfermedad renal (30-50 ml/min/1.73 m²) además de mujeres embarazadas.

Dentro de los estudios ya mencionados, cuatro de ellos comparan el uso de remdesivir con grupo control (placebo o manejo de soporte) (16–19); mientras que uno evalúa la terapia regimen de 5 días comparada con 10 días (20). El desenlace primario en cuatro de los ensayos clínicos aleatorizados (17–20), radica en el tiempo de mejoría clínica o resolución de cuadro; mientras que en otro de ellos(16), se busca la mortalidad por cualquier causa dentro de los primeros 28 días.

La escala de progresión clínica de la Organización Mundial de la Salud, fue creada para la recolección de datos y unificación de información de los ensayos clínicos acerca de la carga viral, evolución clínica y supervivencia de los pacientes infectados por COVID-19. La escala provee información acerca de la severidad del padecimiento en un rango del 0 (no infectado) al 10 (muerte) con datos fáciles de obtener a lo largo del seguimiento de la enfermedad.(21)

ESTADO DE PACIENTE	DESCRIPCIÓN	PUNTAJE
No infectado	No infectado, RNA viral no detectado	0
Enfermedad leve ambulatoria	Asintomática, RNA viral detectado	1
	Sintomático, independiente	2
	Sintomático, requiere asistencia	3
Enfermedad moderada, hospitalizado	Hospitalizado, sin requerir manejo con oxígeno	4
	Hospitalizado, oxígeno por puntas nasales simples o mascarilla	5
Enfermedad severa, hospitalizado	Hospitalizado, oxígeno por puntas de alto flujo o ventilación mecánica no invasiva	6
	Intubación y ventilación mecánica invasiva, índice de oxigenación >150	7
	Ventilación mecánica invasiva, índice de oxigenación <150 o vasopresores	8
	Ventilación mecánica invasiva, índice de oxigenación <150 y vasopresores, diálisis o ECMO	9
Muerte	Muerte	10

Beigel, et. al, demuestra a través de un estudio aleatorizado doble ciego, Adaptive COVID-19 Treatment Trial (ACTT-1), que el uso de remdesivir disminuye la carga viral y el daño pulmonar en los pacientes con COVID-19 además del tiempo de recuperación clínica comparada con placebo (10 días vs 15 días). Así mismo, concluye la superioridad del remdesivir comparada con el placebo en la recuperación clínica con la administración temprana en un periodo menor a 10 días desde el inicio del cuadro respiratorio en pacientes con bajos requerimientos de oxígeno. (17)

Los estudios ACTT-1 y Solidarity comparten la conclusión de la ausencia de efectividad del remdesivir en la mortalidad de los pacientes con COVID-19. Este ensayo abierto no controlado con placebo, evaluó la mortalidad a los 28 días con el uso de Remdesivir, Hidroxicloroquina, Lopinavir e Interferon B. Sin embargo, ningún tratamiento demostró efectos en mortalidad ni en el inicio de ventilación mecánica invasiva y tiempo de estancia hospitalaria. (16)

Un estudio aleatorizado, doble ciego corroboró que el uso de remdesivir no mejora de manera significativa el tiempo de mejoría clínica, mortalidad, estancia hospitalaria, requerimiento de oxígeno, ni el aclaramiento viral comparado con el uso de placebo. En dicho ensayo, 66% de los pacientes utilizaron manejo con esteroide, 39% previo al momento de aleatorización. Se valoró el tiempo de ventilación mecánica en los pacientes el cuál resultó menor en el grupo de pacientes que recibió remdesivir (19 días) comparado con el grupo placebo (42 días); sin embargo, la población que recibió dicho requerimiento de oxígeno fue baja en ambos grupos (3% grupo remdesivir, 9% placebo). (18)

La comparación directa del uso de remdesivir en esquemas de tratamiento de 5 y 10 días con el manejo de soporte en pacientes hospitalizados por COVID-19 con afección moderada, se realizó en un estudio multicéntrico aleatorizado en una relación 1:1:1 conocido como SIMPLE 2. Dentro de los desenlaces primarios, el grupo de 5 días de esquema de remdesivir mostró una recuperación clínica mayor que el grupo del manejo estándar. Respecto a la duración de oxigenoterapia y tiempo de estancia hospitalaria, no hubieron diferencias significativas entre el uso de remdesivir y terapia de soporte. (19)

El SIMPLE Trial, estudio multicéntrico fase 3, evaluó la similitud en la eficacia de un esquema corto de tratamiento (5 días) comparado con un esquema largo (10 días), para reducir el tiempo de estancia hospitalaria y los posibles efectos adversos. Se demostró que no existe diferencia significativa entre ambos regímenes; sin embargo, los resultados mostrados dentro de este estudio deberán ser analizados con cautela, debido a la ausencia del control con placebo y a la diferencia en las características basales de la población en ambos grupos, siendo el grupo de 10 días una población con mayor número de pacientes con afección severa y donde el 34% de la población del grupo de 5 días no utilizaron oxígeno suplementario comparado con 21% del grupo de 10 días. Por tal motivo, el egreso hospitalario, al igual que el estudio ACTT-1, fue mayor en el grupo de pacientes cuya administración de remdesivir fue menor a 10 días desde el inicio de síntomas (62% vs 49%). (20)

El análisis multivariado de características asociadas a un menor tiempo de estancia intrahospitalaria y tiempo de recuperación clínica fueron: adultos menores a 65 años (HR; 1.933, CI 95%, 1.463-2.554), requerimientos bajos de oxígeno y/o al aire ambiente (HR; 2.157, 95% CI, 1.502-3.099) y ausencia de terapia biológica concomitante (HR; 2.699, 95% CI, 1.494- 4.876) (20)

Se sugiere que la eficacia del remdesivir en mortalidad en el análisis de subgrupos por edad, género, severidad de la enfermedad, comorbilidades, localización geográfica, afección pulmonar con infiltrados o uso concomitante de esteroides no se ve afectada. Un régimen de administración de remdesivir de 10 días comparada con terapia de soporte, resulta en una disminución discreta o nula en mortalidad en el grupo de pacientes sin requerimiento de oxígeno (RR, 0.78, [CI, 0.41-1.50], una reducción leve en aquellos pacientes con bajos requerimientos de oxígeno (RR, 0.81 [CI 0.68-0.96] y un aumento considerable de mortalidad en pacientes bajo ventilación mecánica invasiva (RR, 1.19 [CI, 0.98-1.46]. (22)

En comparación a los resultados previos, *Olender et. al* mostró una recuperación clínica del 74.4% con el uso de remdesivir comparado con un 59% del grupo control con terapia soporte. El análisis multivariado de la recuperación clínica se asoció a requerimientos bajos de oxígeno, ausencia de hipertensión, mujeres jóvenes y ausencia de terapia biológica e Hidroxicloroquina. Dentro de los desenlaces secundarios, se evaluó la mortalidad a los 14 días, resultando en un 7.6% con el uso de remdesivir comparada con un 12.5% con la terapia soporte, asociando dichos resultados con jóvenes, escala clínica con puntaje bajo, ausencia de enfermedad cardiovascular y/o enfermedad pulmonar obstructiva crónica. (23)

Adicional a los hallazgos encontrados, resulta importante mencionar que el efecto de mortalidad y tiempo de recuperación clínica no muestra variabilidad con el uso concomitante de esteroides (en la mayoría de los estudios); a pesar de la evidencia de reducción en mortalidad encontrada en la terapia con Dexametasona en pacientes con COVID severo y/o crítico expuesta en el estudio RECOVERY. A través de este estudio, se demostró el beneficio del uso de esteroide en pacientes hospitalizados con COVID-19 con enfermedad crítica a través de una disminución del 34% en el día 28 (OR; 0.66, 95% CI, 0.54-0.82) así como en los pacientes con enfermedad severa (RR 1.11; 95% CI, 1.04-1.19).(24)

Ante esta aseveración, destaca un estudio prospectivo cuasi-experimental, en dónde se evaluó el uso de remdesivir con dexametasona contra grupo control con dexametasona como terapia principal se obtuvo un resultado de disminución en mortalidad (1.3% vs 16%, $p < 0.005$), reducción de días de estancia hospitalaria (mediana 13 días vs 17 días, $p < 0.0001$), reducción en días de enfermedad (mediana de 16 días vs 22 días, $p < 0.0001$); así como un aumento en el aclaramiento virológico (mediana de 6 días vs 16 días, $p < 0.001$). (25)

La Organización Mundial de la Salud en conjunto con las guías actuales, promueve el uso de esteroide aunado a la terapia de soporte, definida a través del uso de antipiréticos para el manejo de la fiebre, nutrición e hidratación adecuada así como el uso de oxígeno suplementario con el aporte requerido para cada paciente. La administración de esquemas antimicrobianos se reserva únicamente para pacientes con sospecha clínica de infección sobreagregada. (26)

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Nuestro país se enfrenta a uno de los mayores retos en la historia, evitar la propagación, disminuir el número de contagio y defunciones en nuestra población así como definir los regímenes de tratamiento. En respuesta a este brote global, uno de los objetivos primordiales ha sido la búsqueda insaciable del manejo estandarizado para los pacientes con diagnóstico de COVID-19.

Se han propuesto varios medicamentos como candidatos en el tratamiento de la infección por SARS-COV-2; sin embargo, muchos de ellos han mostrado su eficacia in vitro sin un claro efecto en la reducción de mortalidad además de una alta incidencia de efectos adversos con su administración.

La importancia de los estudios clínicos retrospectivos yace en la premisa de búsqueda del tratamiento óptimo a través de la comparación de los resultados en desenlaces clínicos. Es así como se decidió realizar la búsqueda de casos y controles para comparar la evolución clínica de los pacientes bajo terapia con remdesivir y terapia soporte.

Resulta imprescindible destacar la premisa de las sociedades científicas internacionales (IDSA, NIH, CDC y WHO) respecto a las recomendaciones del régimen de tratamiento para el COVID-19 siendo tal que al no haber terapia que valide la mejoría en el desenlace clínico del paciente, éste, deberá ser tratado en el contexto de la presentación clínica del padecimiento considerado la seguridad, eficacia, riesgos y beneficios del fármaco utilizado.

4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

- ¿La eficacia clínica del uso de remdesivir y esteroide es mayor comparada con la terapia de soporte y esteroide en los pacientes hospitalizados por COVID-19?

5. JUSTIFICACIÓN

La persistencia de la pandemia mundial por COVID-19 representa una amenaza pública con un impacto en la salud, un deterioro acelerado de la economía mundial e incremento en la distinción social debido a la alta tasa de contagio y mortalidad, productividad disminuida, interrupción del comercio y aumento de las brechas discriminatorias sociales. Con la falta de un manejo estandarizado, múltiples ensayos clínicos observacionales y experimentales han sido puestos en marcha con una gran variabilidad entre los resultados en los beneficios clínicos y seguridad del uso de remdesivir.

A pesar de que se sugiere un beneficio con el uso de remdesivir comparado con placebo y/o terapia de soporte, aún existe información limitada de su eficacia y seguridad para el manejo de pacientes hospitalizados por COVID-19 (27). Por tal motivo, con este estudio se pretende complementar la evidencia actual y demostrar la eficacia del uso de remdesivir en pacientes hospitalizados con diagnóstico de COVID-19 a través de una mejoría clínica basada en la escala de categorización clínica por la Organización Mundial de la Salud.

6. OBJETIVO

El objetivo primario consistió en la evaluación de la eficacia del uso de remdesivir a través de una mejoría clínica de los pacientes mayores de 18 años hospitalizados por COVID-19 comparado con terapia soporte en Fundación Clínica Médica Sur. Dicha eficacia clínica se definió como una disminución de 2 puntos en la escala de categorización clínica de la OMS desde su ingreso hospitalario o hasta su egreso hospitalario; es decir, cualquier desenlace de mejoría que ocurriera primero.

Se utilizó la escala de categorización clínica de la OMS de 10 puntos con las siguientes modificaciones: 2 puntos= enfermedad leve ambulatoria con paciente sintomático sin requerimientos de oxígeno suplementario, 3 puntos = enfermedad leve ambulatoria con paciente sintomático con requerimientos de oxígeno suplementario, 4 puntos = enfermedad moderada, paciente hospitalizado sin requerir manejo con oxígeno suplementario, 5 puntos = enfermedad moderada con paciente requiriendo oxígeno suplementario mediante puntas nasales o bolsa mascarilla reservorio, 6 puntos = enfermedad severa, paciente hospitalizado requiriendo manejo con oxígeno suplementario mediante puntas de alto flujo o ventilación mecánica no invasiva, 7 puntos = enfermedad severa con paciente crítico requiriendo manejo avanzado de la vía aérea y/o con un índice de oxigenación mayor a 150, 8 puntos = enfermedad severa de paciente hospitalizado bajo ventilación mecánica invasiva, índice de oxigenación menor a 150 y/o requerimientos de vasopresor, 9 puntos = paciente crítico bajo ventilación mecánica invasiva, índice de oxigenación menor a 150, uso de vasopresores, diálisis o ECMO y 10 puntos = muerte.

Los objetivos secundarios fueron la determinación del tiempo de recuperación clínica en la escala de categorización modificada por la OMS (descenso de 2 o más puntos respecto al puntaje basal determinado al ingreso hospitalario), incidencia de mortalidad por cualquier causa así como la evaluación de los factores clínicos, gasométricos y/o bioquímicos asociados, determinación de ingreso a terapia intensiva y requerimiento de ventilación mecánica invasiva así como el tiempo de estancia hospitalaria entre ambos grupos.

7. HIPÓTESIS

La eficacia del remdesivir mostrada con la mejoría clínica de los pacientes hospitalizados por COVID-19 es mayor que el uso de terapia soporte.

8. MÉTODOS

a) DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizó un estudio observacional, comparativo, ambispectivo, no aleatorizado, abierto, de casos y controles de forma consecutiva. Se solicitaron los expedientes en archivo clínico de todos los pacientes registrados con el diagnóstico de COVID-19 desde el 14 de marzo del 2020 hasta enero del 2022.

Se recopilaron los datos de manera retrospectiva de aquellos pacientes que recibieron manejo terapéutico con esteroide (dexametasona) desde marzo del 2020 hasta enero del 2022 y de manera conjunta se analizó de manera prospectiva aquellos pacientes que recibieron manejo con remdesivir y esteroide (dexametasona) a partir de septiembre del 2021 hasta enero del 2022.

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años con prueba diagnóstica positiva para SARS-CoV2 (prueba de PCR o prueba de antígenos) con requerimiento suplementario de oxígeno y por lo tanto de ingreso hospitalario en el Hospital Médica Sur en Ciudad de México. Dentro del grupo de estudio con remdesivir, los pacientes seleccionados deberían cumplir con un tiempo menor a 10 días de inicio de los síntomas para ser considerados elegibles para la administración del medicamento.

Se excluyeron todos los pacientes sin requerimientos de oxígeno suplementario, con presencia de hepatopatía, elevación de transaminasas (5 veces sobre el límite normal), tasa de filtrado glomerular menor a 30 ml/min/1.72 m² y uso de inmunoterapia intra o extrahospitalaria (baricitinib, tocilizumab, etc.) así como mujeres embarazadas.

Posteriormente, se realizó un pareamiento 3:1 para determinar la muestra total de pacientes a estudiar en el grupo control y el grupo de estudio con remdesivir.

b) PROCEDIMIENTOS

El diagnóstico de SARS-CoV-2 se realizó mediante muestras nasales con resultado positivo por prueba de antígenos y/o PCR.

Para el grupo de estudio con remdesivir, los pacientes recibieron una primera dosis de carga de 200 mg seguido de una dosis diaria de 100 mg (de 5 a 10 días dependiendo de médico tratante encargado). Se realizó un seguimiento de niveles de transaminasas basales, a las 48 horas, 96 horas así como de función renal para asegurar la seguridad de administración de dicho fármaco. El grupo control mantuvo un régimen terapéutico a base de esteroide, manejo sintomático y/o trombopprofilaxis. El resto del cuidado y medidas de soporte se realizó por parte del médico tratante.

Para ambos grupos, se realizó una evaluación clínica mediante la escala de categorización clínica de la OMS en los días: 0, 3, 5, 10, 15, 20 y al egreso hospitalario para evaluar la mejoría y/o deterioro respiratorio durante la estancia hospitalaria. Así mismo, se evaluó el dispositivo y el requerimiento de oxígeno al ingreso y al día 5 de ambos grupos (ya finalizada la terapia con remdesivir).

Para el análisis de variables de laboratorio, se incluyeron: marcadores inflamatorios (proteína C reactiva, procalcitonina y dímero D) así como variables gasométricas (presión parcial de oxígeno e índice de oxigenación) al ingreso y al día 5 de hospitalización.

Durante el internamiento, se evaluó la necesidad de requerimiento avanzado de la vía aérea con ventilación mecánica invasiva e ingreso a terapia intensiva; así como, el total de días de estancia hospitalaria en ambos grupos.

Los pacientes fueron egresados al momento que el médico tratante lo consideró oportuno.

9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

En primer lugar, se probó la distribución de los datos utilizando el análisis de Shapiro-Wilk que arrojó una distribución no normal para todas las variables, por lo cual, se procedió a utilizar pruebas estadísticas no paramétricas.

Utilizando los grupos de pacientes con Remdesivir y Terapia soporte se compararon todas las variables clínicas de laboratorio, la presencia de comorbilidades, la administración de medicamentos, las gasometrías, la escala clínica y parámetros relacionados a la hospitalización. Para representar proporciones se utilizaron gráficas de barras. Para la representación de variables continuas se utilizaron gráficas de cajas y bigotes. Para todos los casos, las variables categóricas fueron analizadas estadísticamente utilizando pruebas de Chi-cuadrado o Análisis exacto de Fisher. Mientras que para la comparación estadística de variables continuas se utilizó la prueba de rangos de Wilcoxon.

Tasa de incidencia de recuperación

Con el objetivo de probar estadísticamente si la administración de Remdesivir mejoraba significativamente la escala clínica en el tiempo, se calculó una tasa de incidencia de recuperación por cada paciente en cada uno de sus seguimientos siguiendo lo reportado en (REF donde vimos esta tasa). La tasa consistió en "1" si un paciente disminuía dos puntos en la escala clínica de un seguimiento a otro, y "0", si el paciente se mantenía en el mismo valor de la escala o aumentaba. Esta tasa se utilizó para realizar un análisis de Riesgo Relativo por cada seguimiento comparando pacientes con y sin administración de Remdesivir. Este análisis se construyó utilizando los días de estancia hospitalaria como variable de tiempo, la tasa de recuperación por cada seguimiento como variable dependiente, y la administración de Remdesivir como variable de exposición.

Análisis de sobrevivencia

Debido a que la mayoría de los pacientes de nuestra cohorte se recuperaron y fueron dados de alta del hospital, utilizamos la escala clínica al egreso para conocer si la administración de Remdesivir significaba una diferencia en el desenlace. Para esto, se categorizó a cada paciente en "grave" si presentaba un valor de 6-9 en la escala clínica, y en "moderado", si presentaba valores de 4-5. Finalmente, se calcularon curvas de Kaplan-Meiers acopladas con pruebas de Cox utilizando la escala clínica al egreso como variable dependiente, los días de estancia hospitalaria como variable de tiempo y la administración de Remdesivir como variable de exposición.

Factores de riesgo

Con el objetivo de conocer si existían otras variables clínicas y de laboratorio que afectaran la evolución de los pacientes se calcularon diferentes Modelos Lineales Generalizados (GLM por sus siglas en inglés) para conocer la razón de momios (OR, por sus siglas en inglés) de cada uno de las variables seleccionadas.

Se construyeron un total de tres modelos, uno de comorbilidades, uno de vacunación y uno de variables de laboratorio. Todos los modelos fueron ajustados por edad y sexo. Los OR e intervalos de confianza al 95% (IC 95%) fueron calculados para cada variable y representados en el gráfico final. Las variables continuas de laboratorio fueron categorizadas en dos o tres grupos de acuerdo a estándares internacionales.

Todos los análisis fueron realizados en el programa estadístico R v4.0.2 en R Studio v1.3.1 (R Team, 2020).

10. RESULTADOS

Dentro del periodo de tiempo comprendido entre enero del 2020 y marzo del 2022, se incluyeron 13 pacientes que recibieron manejo con remdesivir por lo que se realizó un pareamiento retrospectivo 3:1 con pacientes que recibieron manejo único con esteroide (dexametasona) y terapia sintomática, siendo un total de 39 pacientes. Dentro de los pacientes que se excluyeron del grupo de remdesivir (8 pacientes): 4 pacientes no recibieron manejo con oxígeno suplementario, 2 pacientes recibieron manejo concomitante con tocilizumab, 1 con baricitinib y 1 paciente recibió únicamente 4 días de tratamiento. (Figura 1.)

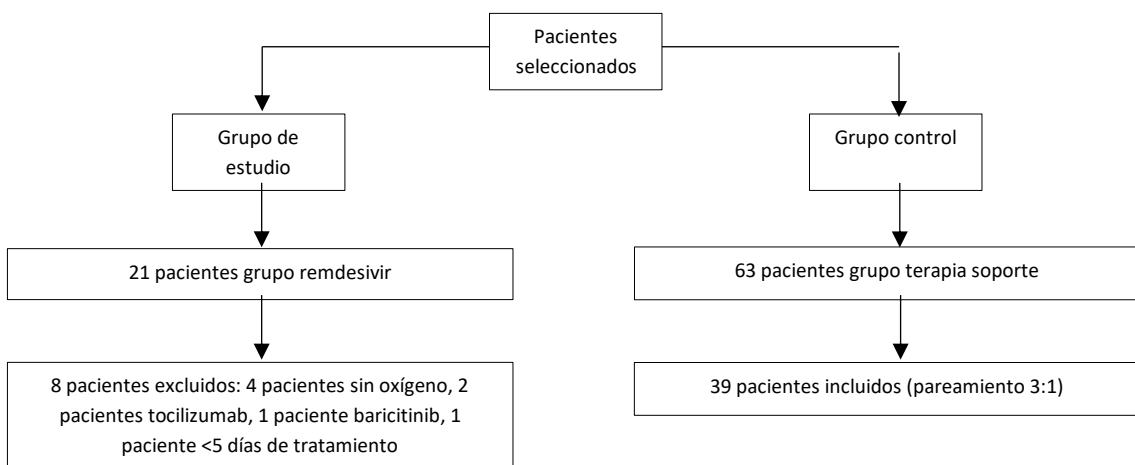


Figura 1. Selección de pacientes

La mediana de edad de los pacientes seleccionados fue de 57 años (49-67) para el grupo de remdesivir y 61.8 años (57-67.5) para el grupo de terapia soporte. (Tabla 2.)

La distribución de género fue de 8 pacientes masculinos dentro del grupo de remdesivir (61.5%) vs 21 (53.8%) del grupo de terapia soporte.

Dentro de las comorbilidades más frecuentes dentro del grupo de remdesivir fueron Hipertensión Arterial Sistémica, presencia de neoplasias e inmunosupresión; mientras que, en el grupo de terapia soporte destacó la prevalencia de Diabetes Mellitus tipo 2 e Hipertensión Arterial Sistémica. (Figura 2., Tabla 2.)

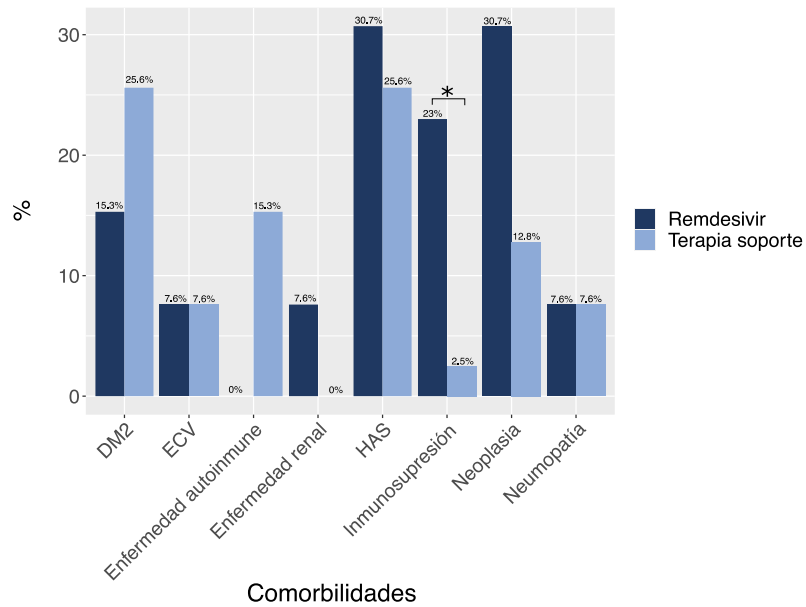


Figura 2. Distribución de comorbilidades

Resulta relevante el desbalance en estados de inmunosupresión encontrados dentro de los pacientes recibiendo remdesivir 3 (23%) vs 1 (2.5%) de los pacientes bajo terapia soporte; así como en Diabetes Mellitus tipo 2, presencia de neoplasias y enfermedad autoinmune. Dentro del grupo de remdesivir, un 53.8% de los pacientes presentó de 2-3 comorbilidades vs con un 38.4% de los pacientes recibiendo manejo con terapia soporte. (Figura 3.)

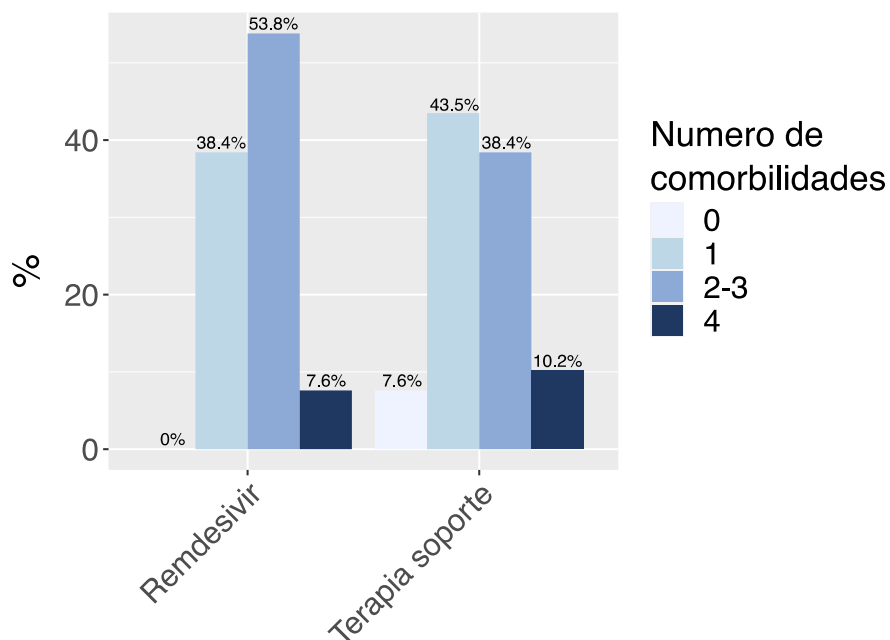


Figura 3. Comorbilidades acumuladas

Característica	Remdesivir (N=13)	Terapia Soporte (N= 39)	P
Edad	57 (49-67)	61.8 (57-67.5)	ns
<31	1 (7.6%)	2 (5.1%)	ns
31-60	6 (46.1%)	12 (30.7%)	ns
>61	6 (46.1%)	25 (64.1%)	ns
Sexo (M)	8 (61.5%)	21 (53.8%)	ns
Comorbilidades	9 (69.2%)	24 (61.5%)	ns
DM2	2 (15.3%)	10 (25.6%)	ns
HAS	4 (30.7%)	10 (25.6%)	ns
Enfermedad renal	1 (7.6%)	0	ns
ECV	1 (7.6%)	3 (7.6%)	ns
Enfermedad autoinmune	0	6 (15.3%)	ns
Neumopatía	1 (7.6%)	3 (7.6%)	ns
Neoplasia	4 (30.7%)	5 (12.8%)	ns
Inmunosupresión	3 (23%)	1 (2.5%)	0.05
IMC	27.6 (25.7-32.8)	26.1 (25-29)	ns
Normal	3 (23%)	9 (23%)	ns
Sobrepeso	5 (38.4%)	22 (56.4%)	ns
Obesidad	5 (38.4%)	7 (17.9%)	ns
Inicio síntomas			
1-2 días	2 (15.3%)	NA	na
3-6 días	5 (38.4%)	NA	na
7-10 días	6 (46.1%)	NA	na
Esteroides previo	2 (15.3%)	10 (25.6%)	ns
Vacunación	8 (61.5%)	24 (61.5%)	ns
UTI	3 (23%)	6 (15.3%)	ns
Días VMI	30 (19.5-102)	11 (10-12.7)	ns
Días estancia hospitalaria	9 (7-14)	10 (7-16.5)	ns

Tabla 2. Características basales grupo remdesivir y terapia soporte

Destaca un índice de vacunación equivalente entre ambos grupos con un porcentaje de 61.5%; así como un resultado similar en mediana de peso entre los pacientes de remdesivir con un índice de masa de 27.6 (25.7-32.8) vs 26.1 (25-29) evidenciado en el grupo de terapia soporte.

Respecto al índice de masa corporal, el 76.8% de los pacientes dentro del grupo remdesivir presentaban sobrepeso y obesidad; mientras que la mayoría de los pacientes dentro del grupo de terapia soporte presentaban sobrepeso (56.4%).

Dentro del grupo de pacientes recibiendo manejo con remdesivir, destaca la administración de dicho fármaco entre los 7 a 10 días de inicio de síntomas 6 (46.1%) vs 5 (38.4%) en los 3 a 6 días desde el inicio de síntomas.

La administración de esteroides previo al ingreso hospitalario resultó ser menor en el grupo de remdesivir 2 (15.3%) comparado con 10 (25.6%) del grupo de terapia soporte.

Respecto a parámetros gasométricos, la presión parcial de oxígeno en ambos grupos fue similar, 85.2 mmHg vs 77.7 mmHg (remdesivir y terapia soporte respectivamente). Sin embargo, el índice de oxigenación fue mayor al ingreso y al día 5 en los pacientes bajo manejo con remdesivir comparado con el grupo de terapia soporte ($p=0.06$ y $p=0.002$). (Tabla 3.)

No se observaron diferencias significativas en valores bioquímicos inflamatorios (proteína C reactiva, procalcitonina y/o dímero D) al ingreso y al día 5 de hospitalización en ninguno de los grupos. (Tabla 3.); sin embargo, se observa una tendencia a niveles elevados de proteína C reactiva al ingreso en los pacientes con remdesivir comparando con aquellos pacientes del grupo soporte.

Marcadores inflamatorios	Remdesivir (N=13)	Terapia Soporte (N= 39)	p
PCR			
Ingreso	117.89 (50.8-205.2)	76.1 (26-152)	ns
Día 5	21.9 (8.3-53.1)	28.5 (14-60.5)	ns
PCT			
Ingreso	0.11 (0.1-0.13)	0.13 (0.08-0.28)	ns
Día 5	0.05(0.04-0.25)	0.09 (0.06-0.14)	ns
Dímero D			
Ingreso	640 (430-1050)	520 (367-27710)	ns
Día 5	620 (460-1000)	510 (430-1100)	ns

Tabla 3. Valores bioquímicos (marcadores inflamatorios al ingreso y al día 5 de grupo remdesivir vs terapia soporte

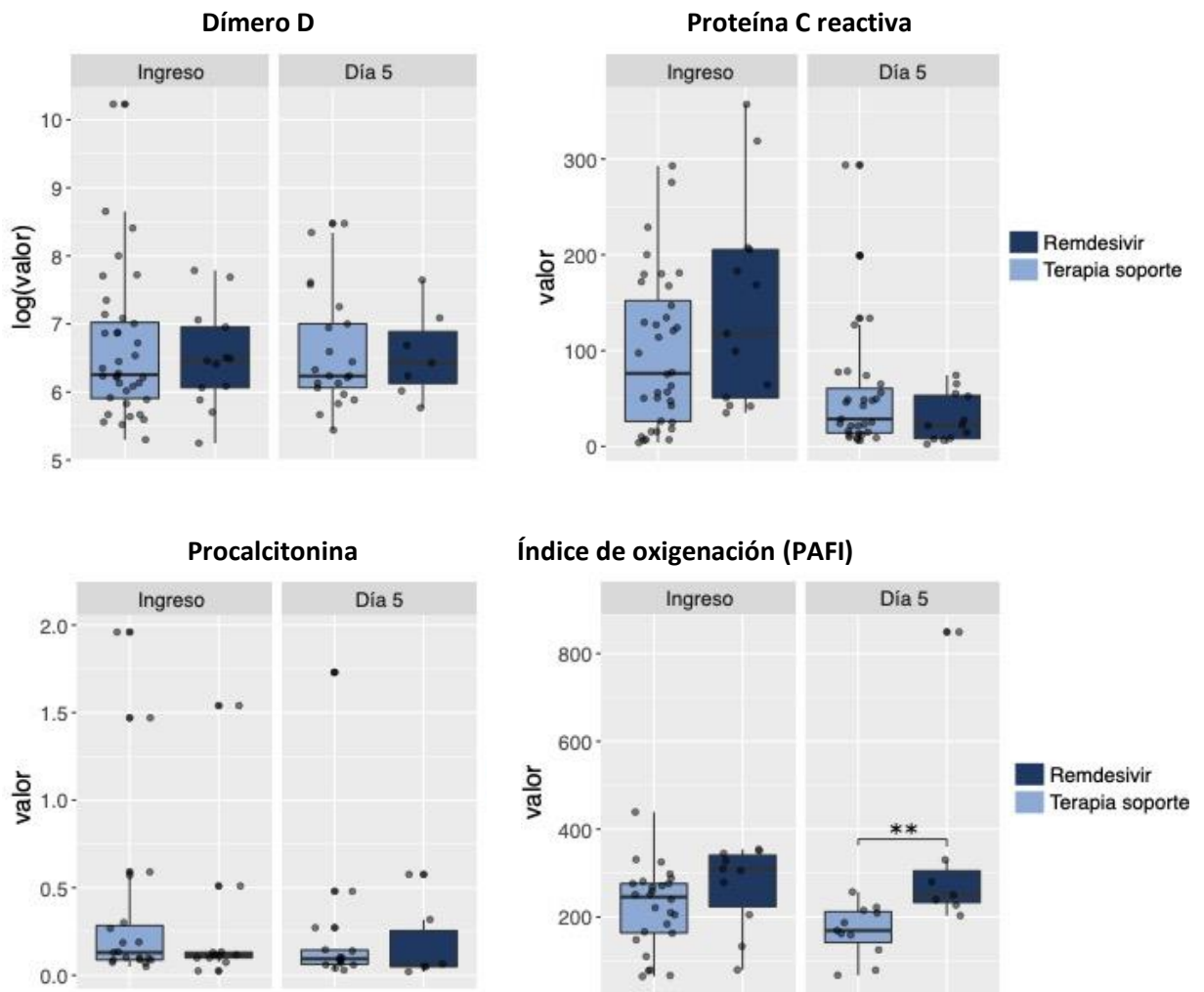


Figura 4. Marcadores inflamatorios y gasométricos

Respecto a la escala clínica de los pacientes al ingreso hospitalario (*Tabla 4.*), la mayoría de la población presentó un puntaje de 5 correspondiente con requerimientos de oxígeno suplementario mediante puntas nasales y/o bolsa mascarilla reservorio, 9 (62.5%) vs 32 (82%) en los grupos de remdesivir y terapia soporte respectivamente con un resultado estadísticamente significativo ($p= 0.008$).

Día	Escala clínica OMS	Remdesivir	Terapia soporte	p
Ingreso	4	1 (7.6%)	1 (2.5%)	ns
	5	9 (69.2%)	32 (82%)	0.008
	6	3 (23%)	4 (10.2%)	ns
	7		1 (2.5%)	na
	8		1 (2.5%)	na
Día 3	4	1 (7.6%)	1 (2.5%)	ns
	5	9 (69.2%)	28 (71.7%)	ns
	6	1 (7.6%)	5 (12.8%)	ns
	7	0	1 (2.5%)	na
	8	2 (15.3%)	3 (7.6%)	ns
	NA		1 (2.5%)	na
Día 5	4	2 (15.3%)	2 (5.1%)	0.05
	5	8 (61.5%)	24 (61.5%)	ns
	6	1 (7.6%)	6 (15.3%)	ns
	7	0	2 (5.1%)	na
	8	2 (15.3%)	3 (7.6%)	ns
	NA		2 (5.1%)	na
Día 10	4	0	1 (2.5%)	na
	5	2 (15.3%)	13 (33.3%)	ns
	6	2 (15.3%)	3 (7.6%)	ns
	7	1 (7.6%)	3 (7.6%)	ns
	8	0	2 (5.1%)	ns
	NA	8 (61.5%)	17 (43.5%)	ns
Día 15	5	0	6 (15.3%)	na
	6	1 (7.6%)	3 (7.6%)	ns
	8	2 (15.3%)	3 (7.6%)	ns
	NA	10 (76.9%)	27 (69.2%)	ns
Día 20	5	0	6 (15.3%)	na
	8	3 (23%)	0	na
	10	0	1 (2.5%)	na
	NA	10 (76.9%)	32(82%)	ns
Egreso	0	0	1 (2.5%)	na
	1	1	1 (2.5%)	na
	2	3 (23%)	7 (17.9%)	ns
	3	7 (53.8%)	29 (74.3%)	ns
	10	3 (23%)	2 (5.1%)	0.03

Tabla 4. Escala de categorización clínica al ingreso, día 3, 5, 10, 15, 20 y egreso de grupo de remdesivir vs terapia soporte

Al día 5 de hospitalización, la mayoría de los pacientes en ambos grupos obtuvo un puntaje de 5 puntos dentro de la escala clínica al persistir con requerimientos de oxígeno: 8 (61.5%) del grupo de remdesivir vs 24 (61.5%) en terapia soporte sin mostrar resultados estadísticamente significativos. Así mismo, se observó un mayor número de pacientes con 4 puntos de la escala clínica en los pacientes con remdesivir 2 (15.3%) vs 2 (5.1%) del grupo de terapia soporte mostrando un resultado significativo ($p= 0.05$). (Tabla 4 .) Por tanto, este resultado se reflejó en la ausencia de requerimiento de oxígeno en pacientes hospitalizados en el grupo de remdesivir en el día 5. (Tabla 5., Figura 5.)

O2 Ingreso	Remdesivir	Terapia soporte	p
Puntas nasales	8 (61.5%)	31 (79.4%)	ns
Mascarilla	0	2 (5.1%)	ns
Alto Flujo	3 (23%)	3 (7.6%)	ns
VMI	0	3 (7.6%)	ns
Ninguno	2 (15.3%)	0	ns
O2 Día 5			
Puntas nasales	6 (46.1%)	24 (61.5%)	ns
Mascarilla	2 (15.3%)	1 (2.5%)	ns
Alto Flujo	1 (7.6%)	6 (15.3%)	ns
VMI	2 (15.3%)	5 (12.8%)	ns
Ninguno	2 (15.3%)	2 (5.1%)	0.05
FIO2			
Ingreso	28 (28-40)	32 (32-38)	ns
Día 5	28 (24-40)	32 (26-40)	ns
Egreso	24 (5.5-24)	28 (24-28)	0.05
PO2			
Ingreso	85.2 (69.4-97.5)	77.7 (64.9-90.1)	ns
Día 5	76.3 (70-97.3)	69.1 (63.9-74.2)	ns
PAFI			
Ingreso	308 (223.5-340.8)	245.5 (163.8-276)	0.06
Día 5	250 (233-305)	169 (142-212)	0.002

Tabla 5. Requerimientos de oxígeno suplementario al ingreso y día 5, valores gasométricos al ingreso y día 5

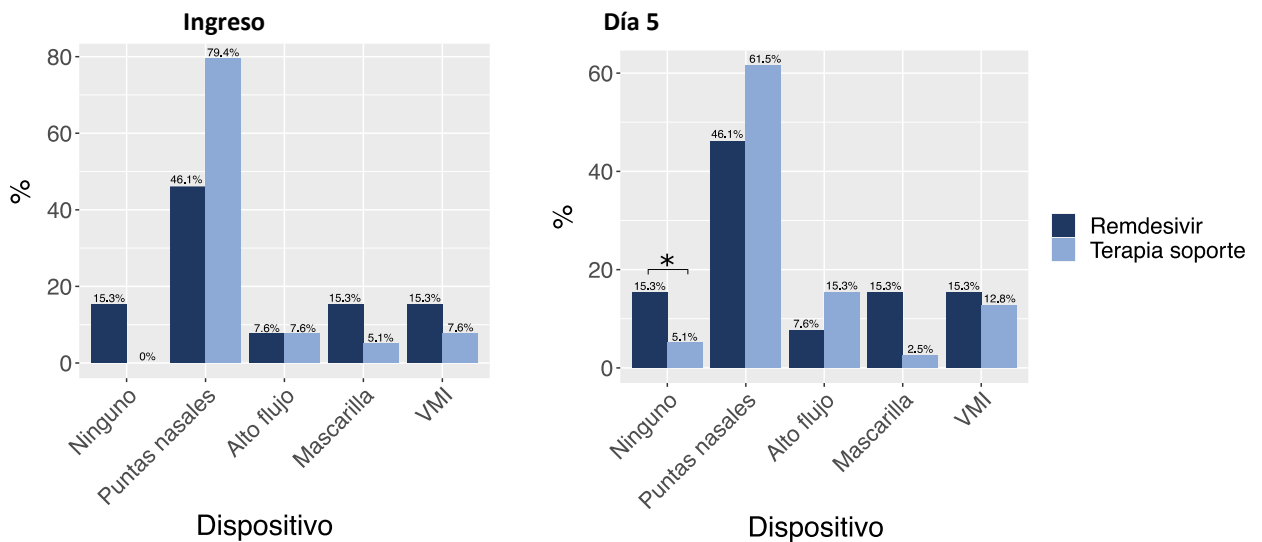


Figura 5. Dispositivo de oxígeno utilizado al ingreso y al día 5

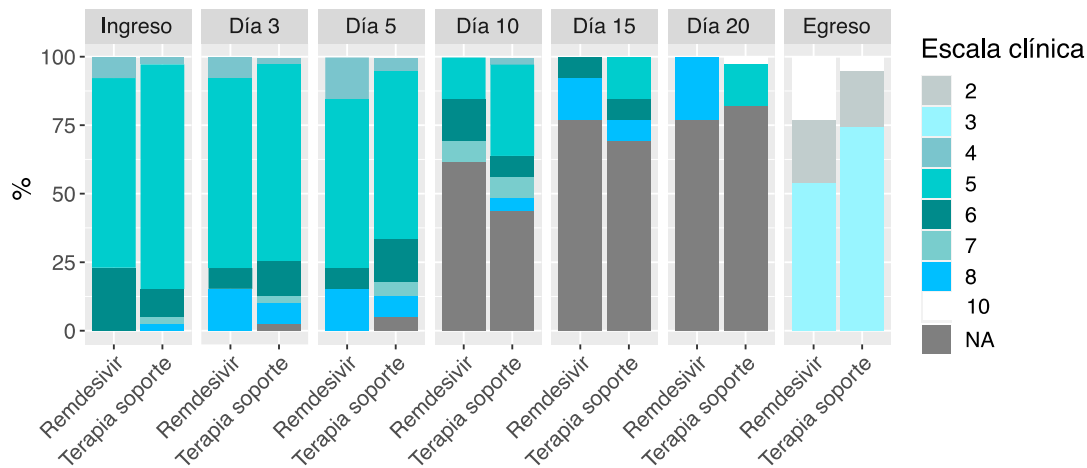


Figura 6. Distribución de escala de categorización clínica al ingreso, día 3, 5, 10, 15, 20 y al egreso

En la *Figura 6*, se muestra como la mayoría de los pacientes en ambos grupos se encuentran dentro de una escala de categorización clínica de 5 al ingreso, día 3 y día 5. Sin embargo, se observa un incremento del área gris al día 10 al presentar un egreso hospitalario en la mayoría de los pacientes de ambos grupos. Al día 15, se evidencia un mayor número de pacientes dentro de la escala de categorización clínica correspondiente a 8 en los pacientes con remdesivir vs una escala clínica de 5 del grupo de terapia soporte. Sin embargo, en ambos grupos, continúa la tendencia a una mejoría clínica de manera progresiva representado con el incremento paulatino del área gris (correspondiente con la población de pacientes egresados y por lo tanto representante de mejoría clínica). La mayoría de los pacientes en ambos grupos, fueron egresados con requerimientos de oxígeno (escala de categorización clínica de 3) para continuar su vigilancia de manera ambulatoria.

Durante el seguimiento de la evolución clínica de los pacientes recibiendo manejo con remdesivir, 3 pacientes presentaron un curso desfavorable caracterizado por curvas ascendentes (Paciente 4, Paciente 7 y paciente 13) a diferencia del resto de los pacientes. Por el contrario, en las curvas de evolución clínica del grupo de terapia soporte, se observaron cursos ascendentes en la escala de categorización clínica en los pacientes 5 y 35. (*Figuras 7 y 8*)

La incidencia de recuperación clínica en el grupo de pacientes con remdesivir fue mayor al día 10 de hospitalización comparado con el grupo de terapia soporte ($p = 0.063$); sin embargo, la curva disminuye y se equipara a la curva del grupo de terapia soporte al día 15 y 20 de estancia hospitalaria sin mostrar diferencias significativas. (*Figura 9*.)

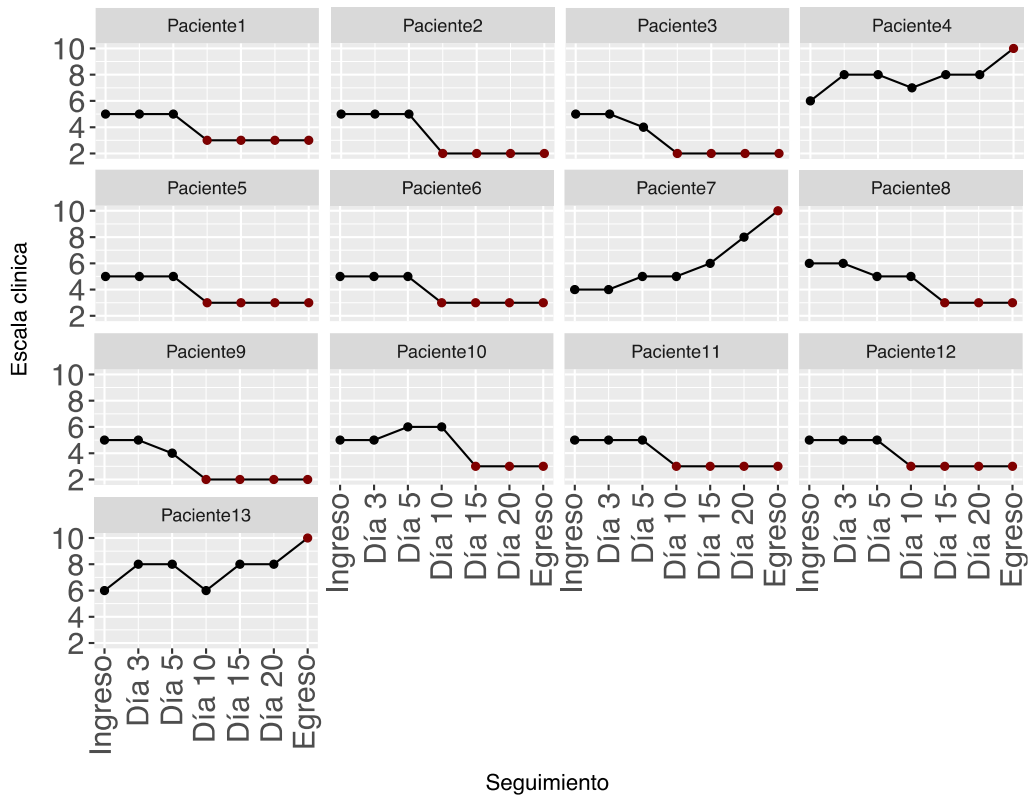


Figura 7. Evolución clínica de pacientes bajo terapia remdesivir

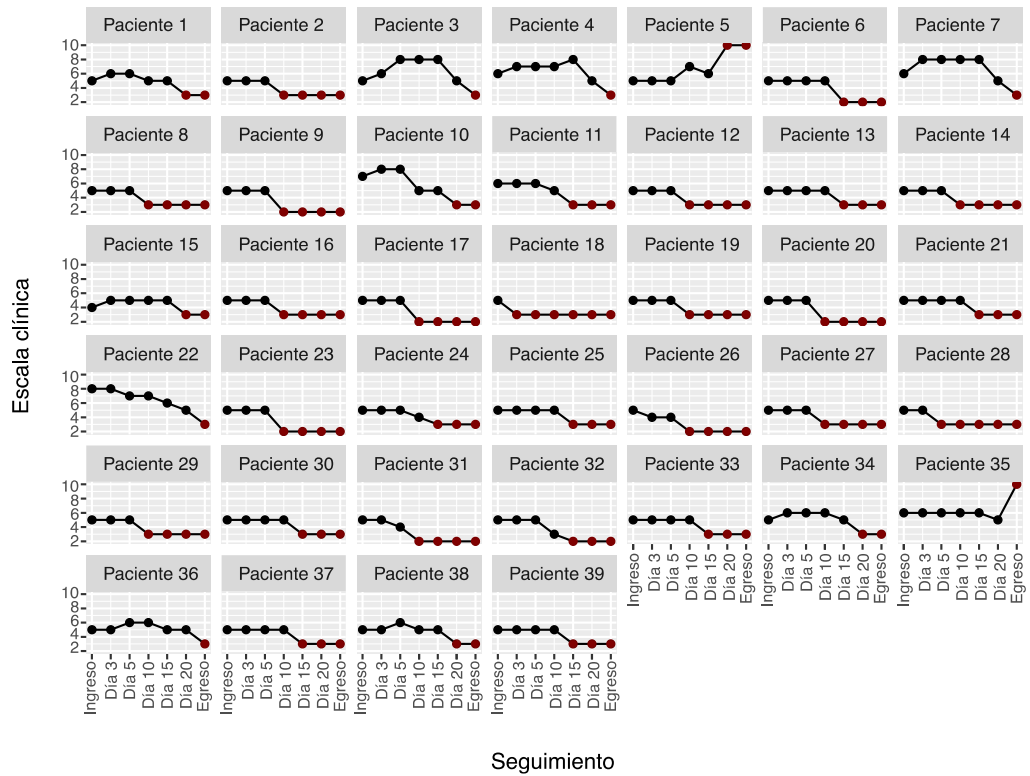


Figura 8. Evolución clínica de pacientes bajo terapia soporte

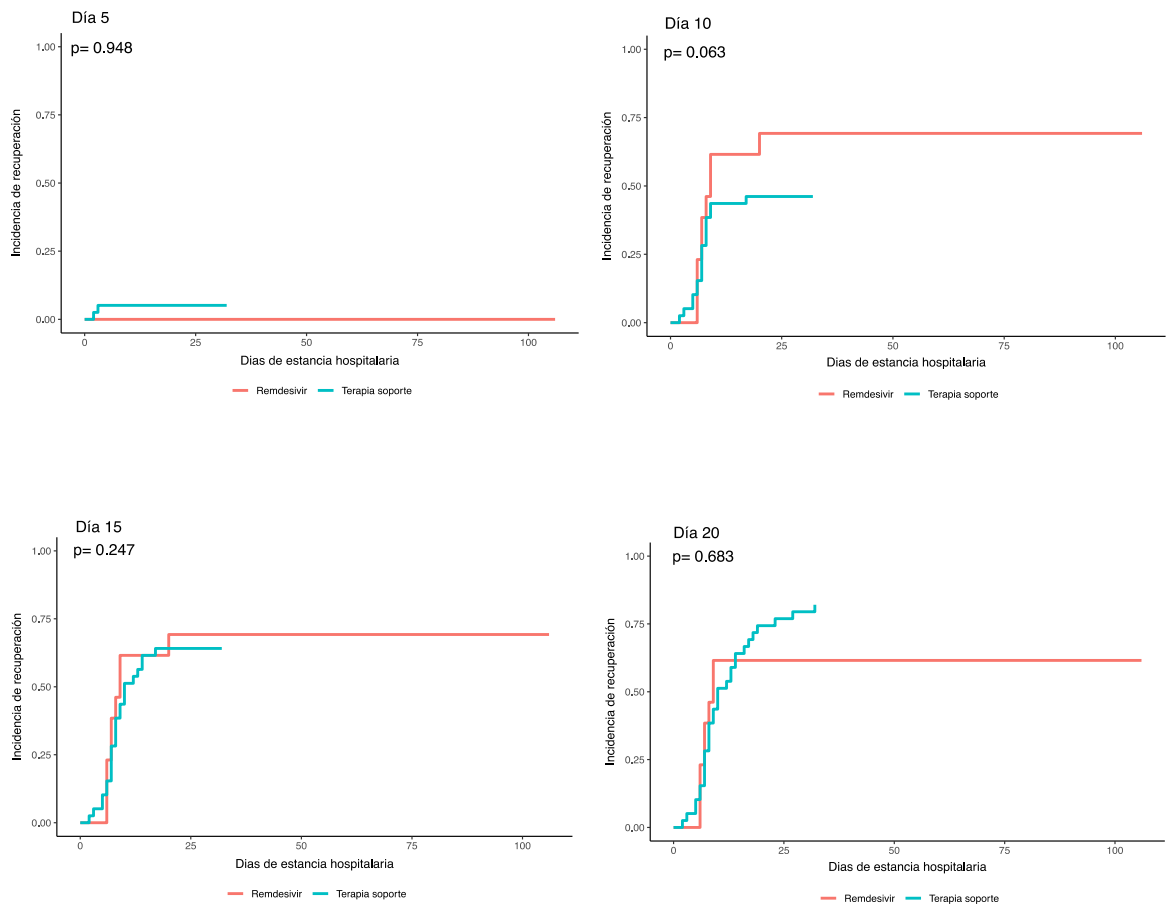


Figura 9. Incidencia de recuperación de grupo con remdesivir y terapia soporte

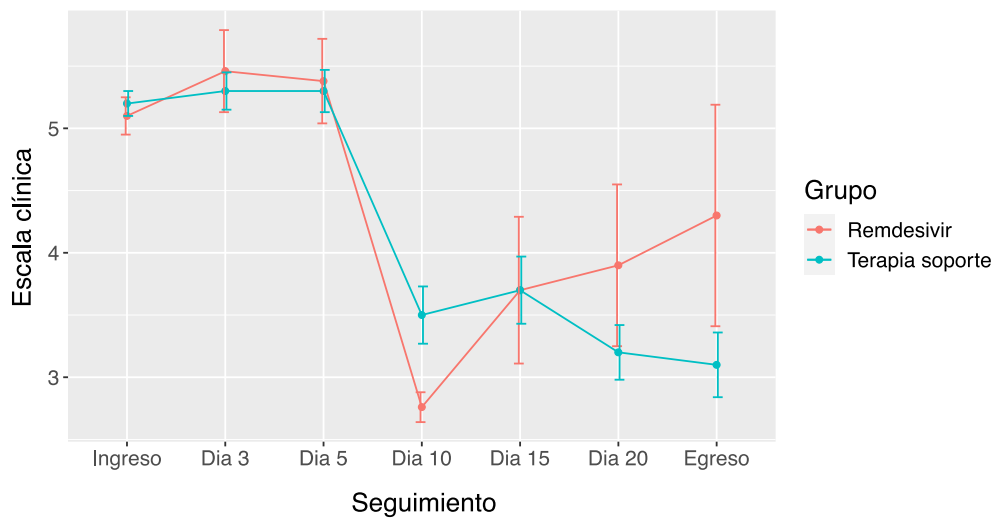


Figura 10. Escala de seguimiento clínico acumulado (ingreso, día 3, 5, 10, 15, 20 y egreso)

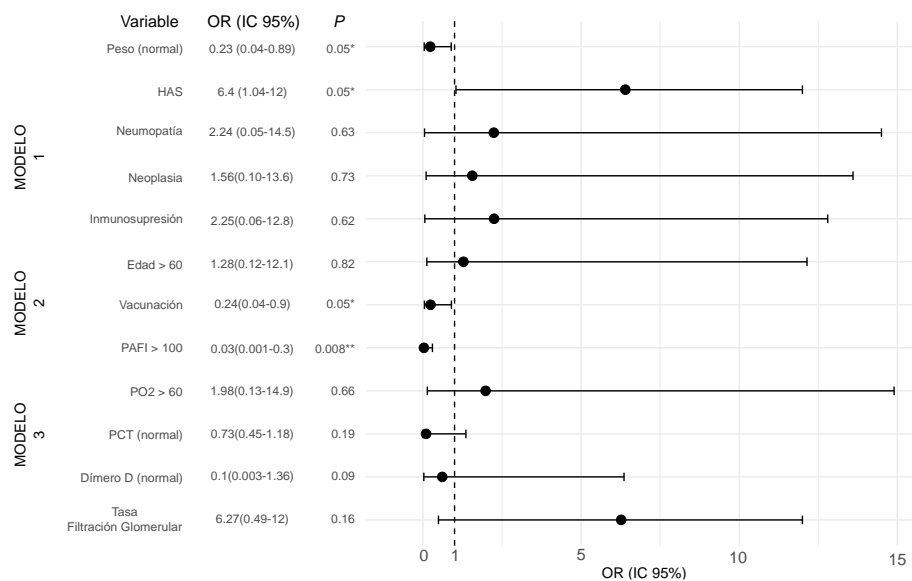


Figura 11. Forrest plot de subgrupos relevantes para la escala de categorización clínica

Un índice de masa normal [OR 0.23, (IC 95% 0.04-0.89), $p=0.05$], el antecedente de vacunación [OR 0.24, (IC 95% 0.04-0.9), $p=0.05$] y un índice de oxigenación (PAFI) mayor a 100 [OR 0.03, (IC 95% 0.001-0.3), $p=0.008$] demostraron un factor de protección para una escala de categorización clínica entre 0-5 puntos compatible con una enfermedad leve-moderada. La presencia de Hipertensión Arterial Sistémica [OR 6.4, (IC 95% 1.04-12), $p=0.05$], por otro lado se relacionó con una afección grave y/o un puntaje de 6 puntos en la escala clínica en adelante. (Figura 11.)

El ingreso a terapia intensiva y requerimiento de ventilación mecánica invasiva entre ambos grupos se mostró en 3 pacientes (23%) del grupo de remdesivir vs 6 pacientes (15.3%) de terapia soporte sin presentar resultados estadísticamente significativos. Dentro de este grupo de pacientes, la mediana de días bajo ventilación mecánica invasiva fue mayor en el grupo recibiendo remdesivir 30 días (19.5-102) vs 11 días (10-12.7) sin resultados significativos.

No hubo diferencia en días de estancia hospitalaria entre ambos grupos representados con una mediana de 9 días en pacientes con remdesivir y 10 días en el grupo de terapia soporte.

La incidencia de mortalidad, representado con un puntaje de 10 dentro de la escala de categorización clínica, se observó en 3 pacientes (23%) del grupo de remdesivir vs 2 pacientes (5.1%) del grupo de terapia soporte ($p=0.03$). No hubo diferencias en probabilidad de supervivencia de los pacientes entre ambos regímenes de tratamiento ($p=0.63$). (Figura 11)

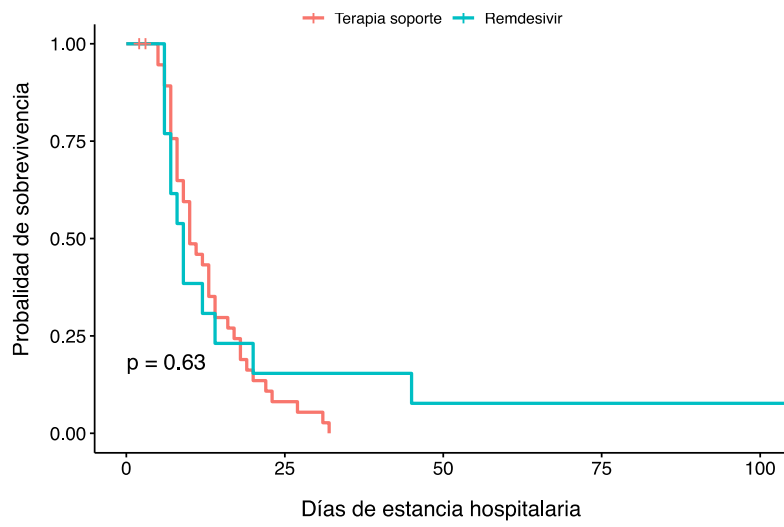


Figura 11. Probabilidad de supervivencia

11. DISCUSIÓN

Este estudio demostró la ausencia en significancia del uso de remdesivir comparado con la terapia soporte en mejoría clínica (definida como un descenso de dos puntos dentro de la escala de categorización clínica de la OMS), estancia hospitalaria, ingreso a terapia intensiva y/o mortalidad en los pacientes hospitalizados por COVID-19.

Dentro de la población estudiada, destacó una alta prevalencia de pacientes (3) bajo inmunosupresión dentro del grupo de remdesivir contra 1 paciente en el grupo control. Sólo uno de éstos pacientes perteneciente al grupo remdesivir falleció al igual que el único paciente dentro del grupo control. El estado de inmunosupresión en los pacientes con afección por SARS-CoV-2 se traduce en una replicación activa de hasta 119 días posterior a la infección (28); sin embargo, en nuestro estudio no se llevó a cabo el análisis virológico de las muestras de pacientes hospitalizados para comprobarlo. Este tipo de pacientes podría llegar a beneficiarse en un régimen doble de remdesivir; sin embargo, nuestro paciente lo recibió y falleció. Este resultado se puede explicar debido a la gran diversidad en los procesos de incubación, aclaramiento viral y severidad de la enfermedad encontrada en los estados de inmunosupresión e infección por COVID-19.

Comparado con estudios aleatorizados previos (17,29) nuestro estudio evaluó únicamente a pacientes hospitalizados que requirieron manejo con oxígeno suplementario (similar al estudio de Wang et.al (2020), excluyendo aquellos que recibieron manejo con anticuerpos monoclonales o terapia dirigida (tocilizumab y/o baricitinib) para evitar la presencia de sesgos en los resultados.

Por otro lado, resulta imprescindible destacar que nuestra población se encontraba “menos enferma” con un total de sólo 9 pacientes (17.6%) ingresada al servicio de terapia intensiva durante su evolución clínica, un total de 51 pacientes (100%) recibiendo manejo con esteroide y una población con alta tasa de vacunación observada en 32 pacientes (62.7%). Así mismo, la mayoría de los pacientes recibió la primera dosis de remdesivir en un periodo entre 7-10 días desde el inicio de síntomas (46.1%), entre 3-6 días (38.4%) y el resto durante los tres primeros días. Con los datos antes mencionados, los resultados se podrían traducir en un desenlace favorable del curso de la enfermedad tras la administración de remdesivir; sin embargo, nuestros resultados no coincidieron con esta expectativa.

Dentro de nuestro estudio, se observó una tendencia a una mejoría clínica o tasa de recuperación más rápida al día 10 de hospitalización entre los pacientes del grupo de remdesivir comparado con los pacientes de terapia soporte ($p= 0.063$) teniendo a ambos grupos sin diferencias relevantes en la distribución de categorización clínica; sin embargo, esta tasa de recuperación se iguala al día 15 en ambos grupos. Éstos resultados se muestran contradictorios con el estudio ACTT-1, en dónde se observó una mayor tasa de recuperación clínica en los pacientes con remdesivir comparado con terapia soporte al día 15 de hospitalización. La principal diferencia con este estudio fue la población al ingreso que requirió manejo con oxígeno suplementario (87% en ACTT-1 comparado con 100% de nuestro estudio) además del bajo número de pacientes que utilizaron esteroide (23% en ACTT-1 vs 100% en nuestro estudio) y la ausencia de vacunación.

De acuerdo a la tendencia de mejoría en la tasa de recuperación clínica en los pacientes con remdesivir comparado con la terapia soporte en el día 10 de hospitalización, los resultados mostrados se podrían deber al número de pacientes hospitalizados en ambos grupos (5 pacientes del grupo remdesivir y 22 pacientes del grupo de terapia soporte). Este resultado refleja que la mayoría de los pacientes de remdesivir (dentro del análisis de los días 10 y 15 de hospitalización) fueron egresados entre el día 5-10,

mientras que, aquellos recibiendo terapia soporte fueron egresados entre el día 10-15. Dentro del día 10 de hospitalización, la mayoría de los pacientes de remdesivir mantenían una escala de categorización clínica entre 5-6 (4 pacientes), mientras que la mayoría dentro de terapia soporte, se mantenían en 5 (13 pacientes); sin embargo, estos parámetros se modifican en el día 15 alineando las tasas de recuperación en ambos grupos. Por consiguiente, para definir una mejoría en la tasa de recuperación con el uso de remdesivir, sería necesario observar el desenlace con un mayor número de pacientes en la muestra estudiada.

Por los resultados demostrados, este estudio comparte los resultados de ausencia de significancia en tasa de recuperación (determinada con un descenso de dos puntos en la escala de categorización clínica) observado en distintos estudios aleatorizados (18,19,30,31).

Respecto a marcadores inflamatorios, las cifras de dímero D, procalcitonina y proteína C reactiva se mantuvieron dentro de parámetros similares al ingreso y al día 5 en ambos regímenes de tratamiento. Análisis retrospectivos, detallan la elevación de marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva (PCR), interleucina-6, Dímero D, ferritina y lactato deshidrogenasa en pacientes fallecidos por COVID-19 comparado con sobrevivientes por lo que pueden ser utilizados como marcadores pronóstico de un desenlace desfavorable (muerte y/o ventilación mecánica invasiva).(32) El estudio por *Stoeckle et.al*, demostró que el uso concomitante de remdesivir tiene un impacto en el descenso de estos marcadores en pacientes estables sin requerir ventilación mecánica. (33)

En nuestro estudio, solo fueron evaluados los marcadores inflamatorios al ingreso y al finalizar la terapia con remdesivir (día 5), por lo que no se logró realizar un análisis post-tratamiento en la efectividad del descenso de cifras en los parámetros. De 10 pacientes que no requirieron ingreso a terapia intensiva y/o manejo avanzado de la vía aérea, 9 de ellos presentó un descenso considerable de niveles de PCR, aunque sin mostrar resultados significativos. Sin embargo, contamos con una pequeña muestra de pacientes ingresada a terapia intensiva por lo que este resultado no es concluyente. No fue posible analizar las diferencias entre dímero D y procalcitonina debido a ausencia de marcadores inflamatorios en los laboratorios registrados de éstos pacientes.

Los efectos disminuidos en mortalidad, al igual que en el estudio Solidarity, se podría deber a la vacunación de pacientes (61.5% en ambos grupos), terapia efectiva con esteroide y cuidado de soporte otorgado.

Comparando nuestros resultados con el estudio prospectivo cuasi experimental realizado por Marrone et. al (25), gran porcentaje de la población incluida se encontraba con uso de puntas de alto flujo (65.9% vs 69%, grupo remdesivir y dexametasona respectivamente) además de cumplir con criterios con síndrome de insuficiencia respiratoria leve dentro del grupo de remdesivir y dexametasona con 43.4% e insuficiencia respiratoria moderada con 38.7% en el grupo control.

El antecedente de vacunación como factor protector de una enfermedad sintomática por COVID-19 encontrados dentro de nuestro estudio con un [OR 0.24, (IC 95% 0.04-0.9), $p= 0.05$], se detallan dentro de estudios aleatorizados controlados fase III con una eficacia vacunal del 95%, 94% y 67% para las vacunas BNT162b2, mRNA-1273 y Ad26.CoV2.S respectivamente. Dentro del metanálisis por *Ssentongo et.al*, se observó una eficacia vacunal por medio de un descenso de cualquier tipo de infección por COVID-19 del 83% al 22% desde el primer mes de la primera dosis hasta los 5 meses posteriores. Así mismo, fue demostrada una eficacia vacunal del 86% para todas las edades y tipos de vacunas (IC 95%, 80-92%, $I^2= 100\%$) y una protección temporal de >90% en los 175 días posterior a su administración. Respecto a la afección severa por SARS-CoV-2, la protección vacunal se mantuvo >90% hasta 5 meses posterior a la

vacuna, aunque menor en individuos mayores de 65 años. (34) En nuestro estudio no se detalla el tipo de vacuna ni la temporalidad en la que fue administrada previo al ingreso hospitalario.

Dentro de las principales limitantes de nuestro estudio es la pequeña muestra de pacientes seleccionados para el grupo remdesivir; no obstante, los resultados muestran una tendencia similar a aquellos obtenidos en estudios de mayor extensión. La principal explicación a la baja cantidad de pacientes que recibió remdesivir como parte de su tratamiento se explica debido a las restricciones de dicho fármaco por parte de la COFEPRIS, su alto costo y su falta de cobertura por parte de las aseguradoras de gastos médicos mayores.

El beneficio clínico otorgado por el remdesivir dentro de un periodo temprano de inicio de síntomas no logró ser evaluado debido al bajo número de pacientes en dicho grupo y la decisión del manejo terapéutico a cargo del médico tratante. Por otro lado, el desenlace virológico del uso de remdesivir sobre el efecto en la carga viral de COVID-19 no fue evaluado debido al abordaje y manejo individualizado por parte del médico encargado.

Otra de las limitantes de nuestro estudio, fue la ausencia de investigación de la escala clínica posterior al egreso para el análisis de mejoría con el retiro de oxígeno y/o secuelas por COVID-19 con ambos regímenes terapéuticos.

A pesar de ser un estudio con una pequeña muestra no representativa de la población mexicana, este estudio es capaz de proporcionar información acerca del uso de remdesivir en pacientes hospitalizados por COVID-19 en un centro privado, en donde la información se mantiene escasa.

12. CONCLUSIÓN

Las recomendaciones de las guías de práctica clínica internacionales mantienen esquemas de manejo discrepantes entre el uso y/o la contraindicación del uso de remdesivir. Sin embargo, se ha demostrado un efecto clínico sobre la disminución absoluta de mortalidad en su uso para pacientes con requerimientos de oxígeno suplementario de >1% (a excepción de pacientes críticos bajo ventilación mecánica invasiva). (35)

Resulta importante considerar los efectos adversos cardiacos (paro cardiorrespiratorio, bradicardia, hipotensión)(36) asociados al uso de remdesivir, los cuáles se encuentran en incremento reportados en estudios de farmacovigilancia.

La dexametasona se mantiene como un fármaco con bajo costo y con un gran marco de seguridad y tolerancia, por lo que resulta fundamental como parte del manejo de pacientes con requerimientos de oxígeno suplementario con o sin remdesivir.

A pesar de las limitantes y restricciones económicas para el uso de remdesivir, este estudio funge como muestra representativa de las instituciones privadas de nuestro país al no contar con estudios similares para realizar análisis comparativos.

13. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hu B, Zeng LP, Yang X Lou, Ge XY, Zhang W, Li B, et al. Discovery of a rich gene pool of bat SARS-related coronaviruses provides new insights into the origin of SARS coronavirus. *PLoS Pathogens*. 2017;13(11):1–27.
2. Weiss SR, Navas-Martin S. Coronavirus Pathogenesis and the Emerging Pathogen Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*. 2005;69(4):635–64.
3. Lin HXJ, Cho S, Meyyur Aravamudan V, Sanda HY, Palraj R, Molton JS, et al. Remdesivir in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) treatment: a review of evidence. Vol. 49, *Infection*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2021. p. 401–10.
4. Dirección de Información Epidemiológica. DE COVID-19. 2021.
5. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes among 5700 Patients Hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2020;323(20):2052–9.
6. Sofi MS, Hamid A, Bhat SU. SARS-CoV-2: A critical review of its history, pathogenesis, transmission, diagnosis and treatment. *Biosafety and Health*. 2020;2(4):217–25.
7. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. Disponible en: <https://covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. National Institute of Health. 2020;2019:130.
8. Bhimraj A, Morgan R SA. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. *Infectious Diseases Society of America*. 2021;0–137.
9. Lo MK, Jordan R, Arvey A, Sudhamsu J, Shrivastava-Ranjan P, Hotard AL, et al. GS-5734 and its parent nucleoside analog inhibit Filo-, Pneumo-, and Paramyxoviruses. *Scientific Reports*. 2017;7(January):1–7.
10. Williamson BN, Feldmann F, Schwarz B, Meade-White K, Porter DP, Schulz J, et al. Clinical benefit of remdesivir in rhesus macaques infected with SARS-CoV-2. *Nature*. 2020;585(7824):273–6.
11. Jorgensen SCJ, Kebriaei R, Dresser LD. Remdesivir: Review of Pharmacology, Pre-clinical Data, and Emerging Clinical Experience for COVID-19. *Pharmacotherapy*. 2020;40(7):659–71.
12. Malin JJ, Suárez I, Priesner V, Fätkenheuer G, Rybniker J. Remdesivir against COVID-19 and Other Viral Diseases. 2020.
13. Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, Menachery VD, Gralinski LE, Case JB, et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Science Translational Medicine*. 2017;9(396):1–11.
14. Elsayah HK, Elsokary MA, Abdallah MS, ElShafie AH. Efficacy and safety of remdesivir in hospitalized Covid-19 patients: Systematic review and meta-analysis including network meta-analysis. Vol. 31, *Reviews in Medical Virology*. John Wiley and Sons Ltd; 2021.
15. Wong CK, Lau KT, Au IC, Xiong X, Y Lau EH, Cowling BJ. Clinical improvement, outcomes, antiviral activity, and costs associated with early treatment with remdesivir for patients with COVID-19. *Infectious Diseases Society of America*; 2021.

16. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 — Interim WHO Solidarity Trial Results. *New England Journal of Medicine*. 2021 Feb 11;384(6):497–511.
17. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report. *New England Journal of Medicine*. 2020 Nov 5;383(19):1813–26.
18. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *The Lancet*. 2020 May 16;395(10236):1569–78.
19. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, Arribas López JR, Cattelan AM, Soriano Viladomiu A, et al. Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients with Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2020 Sep 15;324(11):1048–57.
20. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, Marks KM, Bruno R, Montejano R, et al. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020 Nov 5;383(19):1827–37.
21. Marshall JC, Murthy S, Diaz J, Adhikari N, Angus DC, Arabi YM, et al. A minimal common outcome measure set for COVID-19 clinical research. *The Lancet Infectious Diseases*. 2020;20(8):e192–7.
22. Kaka AS, MacDonald R, Greer N, Vela K, Duan-Porter W, Obley A, et al. Major Update: Remdesivir for Adults With COVID-19 : A Living Systematic Review and Meta-analysis for the American College of Physicians Practice Points. *Ann Intern Med*. 2021 May 1;174(5):663–72.
23. Olender SA, Perez KK, Go AS, Balani B, Price-Haywood EG, Shah NS, et al. Remdesivir for Severe Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Versus a Cohort Receiving Standard of Care. *Clinical Infectious Diseases*. 2020 Jul 24;
24. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(8):693–704.
25. Marrone A, Nevola R, Sellitto A, Cozzolino D, Romano C, Cuomo G, et al. Remdesivir Plus Dexamethasone Versus Dexamethasone Alone for the Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Patients Requiring Supplemental O₂ Therapy: A Prospective Controlled Nonrandomized Study. *Clinical Infectious Diseases*. 2022 Jan 27;
26. WHO. Clinical management Clinical management Living guidance COVID-19. *World Health Organization*. 2021;(January):16–44.
27. Angamo MT, Mohammed MA, Peterson GM. Efficacy and safety of remdesivir in hospitalised COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Infection*. 2021 Jul 31;
28. Baang JH, Smith C, Mirabelli C, Valesano AL, Manthei DM, Bachman MA, et al. Prolonged SARS-CoV-2 replication in an immunocompromised patient. *J Infect Dis* . 2021;
29. WHO Solidarity Trial Consortium. Remdesivir and three other drugs for hospitalised patients with COVID-19: final results of the WHO Solidarity randomised trial and updated meta-analyses. *The Lancet*. 2022 May;399(10339):1941–53.
30. Ader F, Bouscambert-Duchamp M, Hites M, Peiffer-Smadja N, Poissy J, Belhadi D, et al. Remdesivir plus standard of care versus standard of care alone for the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19 (DisCoVeRy): a phase 3, randomised, controlled, open-label trial. *The Lancet Infectious Diseases*. 2022 Feb 1;22(2):209–21.

31. Ali K, Azher T, Baqi M, Binnie A, Borgia S, Carrier FM, et al. Remdesivir for the treatment of patients in hospital with COVID-19 in Canada: a randomized controlled trial. *CMAJ*. 2022 Feb 22;194(7):E242–51.
32. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. Vol. 46, *Intensive Care Medicine*. Springer; 2020. p. 846–8.
33. Stoeckle K, Witting B, Kapadia S, An A, Marks K. Elevated inflammatory markers are associated with poor outcomes in COVID-19 patients treated with remdesivir. *Journal of Medical Virology*. 2022 Jan 1;94(1):384–7.
34. Ssentongo P, Ssentongo AE, Voleti N, Groff D, Sun A, Ba DM, et al. SARS-CoV-2 vaccine effectiveness against infection, symptomatic and severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infectious Diseases*. 2022 Dec 1;22(1).
35. Lee TC, McDonald EG, Butler-Laporte G, Harrison LB, Cheng MP, Brophy JM. Remdesivir and systemic corticosteroids for the treatment of COVID-19: A Bayesian re-analysis. *International Journal of Infectious Diseases*. 2021 Mar 1;104:671–6.
36. Jung SY, Kim MS, Li H, Lee KH, Koyanagi A, Solmi M, et al. Cardiovascular events and safety outcomes associated with remdesivir using a World Health Organization international pharmacovigilance database. *Clinical and Translational Science*. 2022 Feb 1;15(2):501–13.