

Asociación del tratamiento con remdesivir con la supervivencia y la duración de la estancia hospitalaria entre los veteranos de Estados Unidos hospitalizados con COVID-19

Michael E. Ohl, MD, MSPH; Donald R. Miller, ScD; Brian C. Lund, PharmD; Takaaki Kobayashi, MD; Kelly Richardson Miell, PhD; Brice F. Beck, MA; Bruce Alexander, PharmD; Kristina Crothers, MD; Mary S. Vaughan Sarrazin, PhD

Center for Access & Delivery Research and Evaluation, Iowa City Veterans Affairs (VA) Health Care System, Iowa City (Ohl, Lund, Kobayashi, Richardson Miell, Beck, Alexander, Vaughan Sarrazin); Department of Internal Medicine, Carver College of Medicine, University of Iowa, Iowa City (Ohl, Kobayashi, Vaughan Sarrazin); Center for Healthcare Organization & Implementation Research, VA Bedford Health Care System, Bedford, Massachusetts (Miller); Center for Population Health, Department of Biomedical & Nutritional Sciences, University of Massachusetts, Lowell (Miller); VA Puget Sound Health Care System, Seattle, Washington (Crothers); Department of Internal Medicine, University of Washington, Seattle (Crothers).

JAMA Network, [doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.14741](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.14741), 15 de julio, 2021.

Resumen

IMPORTANCIA Los ensayos clínicos aleatorizados han arrojado resultados contradictorios sobre los efectos del tratamiento con remdesivir sobre la supervivencia y la duración de la estancia hospitalaria en personas con COVID-19.

OBJETIVO Examinar las asociaciones entre el tratamiento con remdesivir, la supervivencia y la duración de la estancia hospitalaria, entre las personas hospitalizadas con COVID-19 en entornos de atención de rutina.

DISEÑO, ENTORNO Y PARTICIPANTES Este estudio de cohorte retrospectivo utilizó datos de la Veterans Health Administration (VHA) para identificar pacientes a adultos, en 123 hospitales de la VHA, que tuvieron una primera hospitalización con COVID-19 confirmada por laboratorio del 1 de mayo al 8 de octubre del 2020. Se usó una puntuación de propensión para relacionar a los pacientes que iniciaron el tratamiento con remdesivir, con los pacientes de control que no iniciaron el tratamiento con remdesivir el mismo día de hospitalización, para crear la cohorte analítica.

EXPOSICIONES Tratamiento con remdesivir.

PRINCIPALES RESULTADOS Y MEDIDAS Tiempo hasta la muerte dentro de los 30 días posteriores al inicio del tratamiento con remdesivir (o el día de hospitalización correspondiente para los individuos de control emparejados), y tiempo hasta el alta hospitalaria con tiempo hasta la muerte como un evento competitivo. Las asociaciones entre el tratamiento con remdesivir y estos resultados se evaluaron mediante la regresión de riesgos proporcionales de Cox en la cohorte emparejada.

RESULTADOS La cohorte inicial incluyó 5898 pacientes ingresados en 123 hospitales, 2374 (40,3%) que recibieron tratamiento con remdesivir (2238 hombres [94,3%]; edad media [DE],

67,8 [12,8] años) y 3524 (59,7%) que nunca recibieron tratamiento con remdesivir (3302 hombres [93,7%]; edad media [DE], 67,0 [14,4] años).

Después de emparejarlos por puntuación de propensión, el análisis incluyó a 1172 receptores de remdesivir y 1172 controles, para una cohorte final emparejada de 2344 individuos. Los destinatarios de remdesivir y los controles emparejados fueron similares con respecto a la edad (media [DE], 66,6 [14,2] años versus a 67,5 [14,1] años), sexo (1101 hombres [93,9%] versus 1101 hombres [93,9%]), uso de dexametasona (559 [47,7%] versus 559 [47,7%]), ingreso a la unidad de cuidados intensivos (242 [20,7%] versus 234 [19,1%]), y el uso de ventilación mecánica (69 [5,9%] versus 45 [3,8%]). Las diferencias estandarizadas fueron inferiores al 10% para todas las medidas.

El tratamiento con remdesivir no se asoció con la mortalidad a 30 días (143 receptores de remdesivir [12,2%] frente a 124 controles [10,6%]; log rango P = 0,26; cociente de riesgo ajustado [HR], 1,06; IC del 95%, 0,83-1,36). Los resultados fueron similares para las personas que recibieron, frente a las que no recibieron dexametasona al inicio del remdesivir (receptores de dexametasona: HR ajustada, 0,93; IC del 95%, 0,64-1,35; no receptores: HR ajustada, 1,19; IC del 95%, 0,84-1,69).

Los receptores de remdesivir tuvieron una mediana de tiempo más prolongada hasta el alta hospitalaria en comparación con los controles (6 días [rango intercuartílico, 4-12 días] frente a 3 días [rango intercuartílico, 1-7 días]; $p < 0,001$).

CONCLUSIONES Y PERTINENCIA En este estudio de cohorte de veteranos estadounidenses hospitalizados con COVID-19, el tratamiento con remdesivir no se asoció con una mejor supervivencia, pero se asoció con una mayor estancia hospitalaria.

El uso rutinario de remdesivir puede estar asociado con un mayor uso de camas de hospital, mientras que no estar asociado con mejoras en la supervivencia.

Puntos clave

La pregunta ¿Está el tratamiento con remdesivir asociado con una mejor supervivencia u hospitalizaciones más cortas entre las personas con COVID-19 en un entorno de atención de rutina?

Hallazgos En este estudio de cohorte de 2344 veteranos estadounidenses hospitalizados con COVID-19, la terapia con remdesivir no se asoció con una mejor supervivencia a los 30 días, pero sí estuvo asociada con un aumento significativo en el tiempo medio hasta el alta hospitalaria.

Significado Los hallazgos sugieren que el uso rutinario de remdesivir puede estar asociado con un mayor uso de camas de hospital, pero no con mejoras en la supervivencia.

Introducción

El remdesivir (GS-5734) es un profármaco de un inhibidor de la ARN polimerasa dependiente del ARN del SARS-CoV-2, y fue uno de los primeros medicamentos estudiados para el tratamiento de personas con COVID-19.^{1,2} Los ensayos clínicos aleatorizados han producido resultados contradictorios sobre la eficacia del remdesivir.³

El ensayo Adaptive COVID-19 Treatment Trial (ACTT-1) descubrió que el remdesivir acortaba el tiempo de recuperación de la enfermedad, de una mediana de 15 a 10 días entre los pacientes hospitalizados con COVID-19.⁴ El tratamiento con Remdesivir en ACTT-1 no se asoció con una reducción de la mortalidad a los 28 días (11,4% versus 15,2%; índice de riesgo [HR], 0,73; IC del 95%, 0,52-1,03).

El ensayo SOLIDARITY de la Organización Mundial de la Salud encontró que el tratamiento con remdesivir no redujo la duración de la estancia hospitalaria ni mejoró la supervivencia en comparación con el estándar de atención solo (razón de tasas de mortalidad a los 28 días, 0,95; IC del 95%, 0,81-1,11).⁵

Otros ensayos de remdesivir con diferentes diseños han arrojado resultados ambiguos.^{6,7}

Los resultados dispares de los ensayos han dado lugar a recomendaciones contradictorias con respecto al uso de remdesivir. La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos emitió una autorización de uso de emergencia (EUA) del remdesivir, para el tratamiento en pacientes hospitalizados con COVID-19 en mayo de 2020, y el remdesivir fue aprobado formalmente en octubre del 2020.^{8,9} La Sociedad Estadounidense de Enfermedades Infecciosas (IDSA) y el Instituto Nacional de Salud (NIH) de los Estados Unidos en sus guías de tratamiento recomiendan actualmente el tratamiento con remdesivir para las personas hospitalizadas con COVID-19.^{10,11} Estas recomendaciones se basan en parte en la creencia de que si el uso de remdesivir puede acortar el tiempo de recuperación, puede permitir un alta más rápida de los pacientes de los hospitales, y solucionar la escasez de camas para tratar a más pacientes durante la pandemia. Por el contrario, las guías de la Organización Mundial de la Salud enfatizan la falta de un beneficio de supervivencia asociado con el remdesivir y desaconsejan el uso de remdesivir en pacientes hospitalizados.¹²

Los estudios observacionales pueden proporcionar información útil sobre los resultados asociados con el tratamiento con remdesivir en la práctica clínica habitual. La Administración de Salud de Veteranos (VHA) es el sistema de atención médica integrado más grande de los Estados Unidos, con más de 6 millones de veteranos a cargo en el 2019.¹³

Después de la EUA y antes de la aprobación del remdesivir por la FDA de los Estados Unidos, la VHA Pharmacy Benefits Management (PBM) creó un sistema centralizado para distribuir remdesivir a los hospitales de la VHA en todo el país.¹⁴ Al 1 de octubre del 2020, la VHA PBM había distribuido remdesivir para tratar más de 2500 pacientes con COVID-19, lo que creó una oportunidad para estudiar los resultados del remdesivir en la práctica. Combinamos los datos del PBM sobre la distribución de remdesivir bajo la EUA, con los registros electrónicos y los datos administrativos nacionales de la VHA, para realizar un estudio de cohorte de los resultados asociados con el tratamiento con remdesivir, entre los pacientes hospitalizados con COVID-19.

Nuestro objetivo primario fue evaluar la asociación entre la recepción de remdesivir y la mortalidad por todas las causas a los 30 días. También examinamos las asociaciones entre el

uso de remdesivir y el tiempo hasta el alta hospitalaria, con muerte intrahospitalaria como evento competitivo.

Métodos

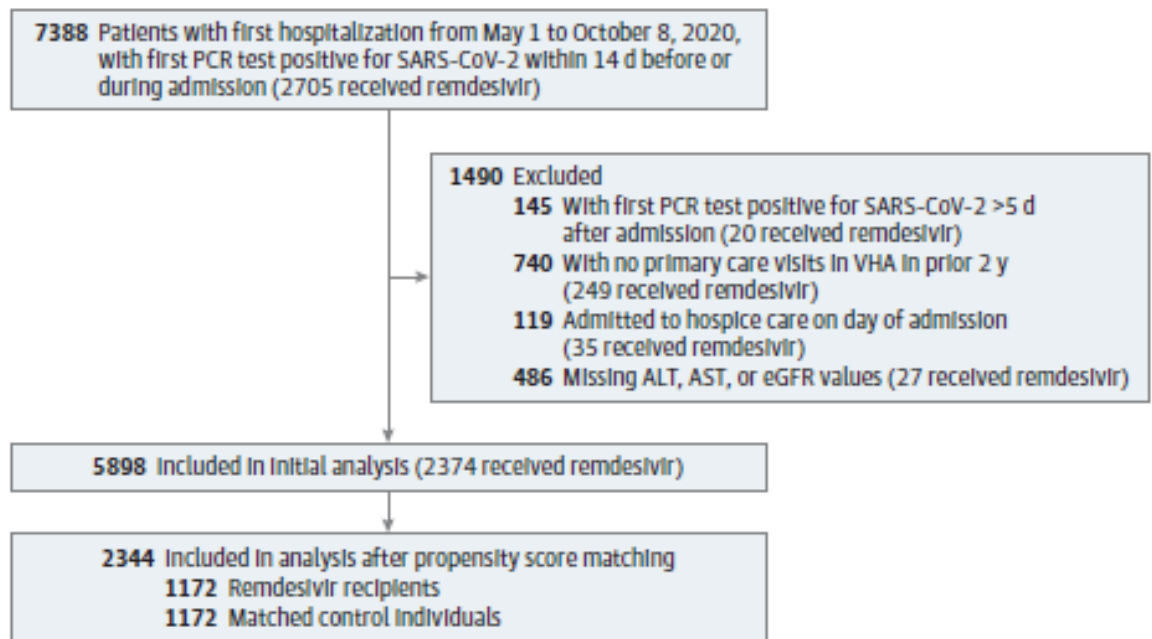
Este fue un estudio de cohorte retrospectivo de pacientes con COVID-19 confirmado por laboratorio con una primera admisión a entornos de cuidados agudos en hospitales de la VHA, entre el 1 de mayo y el 8 de octubre del 2020. La junta de revisión institucional de la Universidad de Iowa aprobó todos los análisis de datos y otorgó una exención del consentimiento informado, según su política para grandes análisis de datos secundarios generados durante la prestación de la asistencia sanitaria de rutina. El estudio siguió las recomendaciones de STROBE.¹⁵

Fuentes de datos y cohorte de estudio

Obtuvimos datos de 3 fuentes: (1) la VHA Corporate Data Warehouse, que contiene datos sobre las estadias de cuidados intensivos, las visitas de los pacientes ambulatorios, los diagnósticos de pacientes hospitalizados y ambulatorios por códigos de ICD-10-CM, valores de laboratorio, signos vitales, medicamentos recetados para pacientes ambulatorios y hospitalizados, y el día de la muerte en el hospital y entornos comunitarios; (2) el recurso de datos compartidos VHA COVID-19, que contiene variables de hecho y día de inicio de la ventilación mecánica en hospitales de la VHA (métodos electrónicos en el Suplemento)¹⁶; y (3) el archivo de datos de uso de emergencia de remdesivir de PBM, que contiene datos sobre el envío de remdesivir y la administración durante la EUA. Usamos los datos de PBM para validar los datos de la VHA Corporate Data Warehouse sobre administración de remdesivir durante el uso de emergencia.

Primero identificamos a los 7388 pacientes con una primera admisión a un entorno de cuidados agudos de la VHA entre el 1 de mayo y el 8 de octubre del 2020, es decir, durante la autorización de uso de emergencia del remdesivir, con una PCR positiva para SARS-CoV-2 dentro de los 14 días antes o durante la hospitalización, excluyendo los reingresos (**Figura 1**). Excluimos (1) 145 pacientes con un primer resultado positivo en la prueba de PCR más de 5 días después del ingreso, porque estos pacientes pueden haber adquirido COVID-19 en el hospital; (2) 740 pacientes sin visitas de atención primaria a la VHA en los 2 años previos al ingreso, por falta de datos sobre comorbilidades y otras variables de ajuste de riesgo; (3) 119 pacientes ingresados en cuidados paliativos en el entorno hospitalario el primer día de hospitalización; y (4) 486 pacientes sin valores válidos para alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) o filtración glomerular estimada (TFGe) durante la estancia hospitalaria, porque la PBM limitó la disponibilidad de remdesivir para los pacientes con ALT y valores de AST inferiores a 5 veces el límite superior de la normalidad. y una TFGe superior a 30 ml / min / 1,73 m³. Esto dejó a 5898 pacientes en la cohorte inicial del estudio. Luego usamos el emparejamiento por puntuación de propensión para crear una segunda cohorte analítica de los pacientes que reciben y no reciben remdesivir.

Figure 1. Cohort Derivation Flowchart



Variables

La exposición fue la recepción de remdesivir como variable dependiente del tiempo, por día de hospitalización. Los resultados fueron tiempo hasta la muerte por todas las causas dentro de los 30 días posteriores al inicio del remdesivir (o 30 días después de l día de hospitalización en el momento de emparejar los controles) y tiempo hasta el alta hospitalaria. Las variables de ajuste de riesgo incluyeron edad del paciente, sexo, raza / etnia, comorbilidad, tiempo de resultado positivo de la prueba de PCR relacionado al ingreso, uso de ventilación mecánica, ingreso a la unidad de cuidados intensivos (UCI), valores de laboratorio (ALT, AST, creatinina sérica, TFGe y recuento total de glóbulos blancos), signos vitales (temperatura, presión arterial, frecuencia respiratoria y saturación de oxígeno arterial), medicamentos para pacientes ambulatorios antes del ingreso, medicaciones hospitalarias y mes de ingreso. La raza y la etnia se registraron en el historial médico en cada encuentro médico a través del autoinforme del paciente o el informe del representante del paciente, y se incluyeron en los análisis para evaluar la inclusión y evitar factores de confusión. Clasificamos la estadia en la UCI, primer día de ventilación mecánica, valores de laboratorio, signos vitales y la medicación hospitalaria según día de hospitalización, eligiendo el valor más extremo para los valores de laboratorio y los signos vitales, si había más de 1 registrado en un día. Clasificamos las comorbilidades en función de los pacientes hospitalizados y los códigos ICD-10-CM para pacientes ambulatorios de la VHA Data Warehouse, en los 2 años antes de la admisión utilizando el método de Quan et al¹⁷ (**Tabla electrónica 1** en el Suplemento). No teníamos datos sobre la cantidad de oxígeno suplementario que los pacientes necesitaban en cada día de hospitalización.

Análisis estadístico

Usamos 2 métodos para abordar la confusión por indicación, y la naturaleza dependiente del tiempo del tratamiento y la gravedad de la enfermedad. Nuestro método principal implicó el emparejamiento por puntuación de propensión de los pacientes al iniciar el tratamiento con

remdesivir, con los pacientes control, que no habían iniciado el tratamiento con remdesivir el mismo día de hospitalización. Para garantizar la coherencia de los resultados, también aplicamos un enfoque alternativo utilizando modelos estructurales marginales con probabilidad inversa de ponderaciones de tratamiento por día de hospitalización, siguiendo el método de Hernán et al y Robins et al,^{18,19} y comparamos los hallazgos.

La estrategia de emparejamiento que utiliza puntuaciones de propensión por día de hospitalización se describe en detalle en la **Figura electrónica 1** en el Suplemento. En resumen, creamos un registro separado para cada día de estadía en cuidados agudos para cada paciente, hasta que el paciente fue dado de alta, dejó de ser elegible para el inicio de remdesivir debido a un aumento de los valores de ALT o AST, o una TFGe inferior a 30 ml / min / 1,73 m³, o por inicio del remdesivir. Porque los pacientes con COVID-19 a menudo fueron tratados con remdesivir y dexametasona,²⁰ separamos al paciente por días según el uso de dexametasona para los pacientes hospitalizados, en o antes de cada día. Estimamos modelos de regresión logística para evaluar la probabilidad de inicio del tratamiento con remdesivir en cada día de hospital, entre los pacientes estratificados por tratamiento con dexametasona. Las variables candidatas los modelos de propensión se eligieron en base a la revisión de la literatura y la experiencia clínica, e incluyeron las características demográficas, comorbilidades, uso previo de medicación ambulatoria, mes de ingreso y una serie de variables dependientes del tiempo por día de hospitalización, incluidos valores de laboratorio, signos vitales, los medicamentos usados en la hospitalización, el uso de ventilación mecánica y la estadía en la UCI hasta el día del hospital inclusive en el momento del emparejamiento.

A cada paciente que inició el tratamiento con remdesivir en una fecha de la hospitalización determinado, se le asignó un paciente similar que no había iniciado el tratamiento con remdesivir el mismo día de hospitalización. Luego se definió el día del emparejamiento como el día índice para la observación de los resultados tanto para el receptor de remdesivir como para el individuo de control. Los pacientes control que iniciaron el tratamiento con remdesivir en un día determinado durante la hospitalización fueron censurados del seguimiento en el momento de inicio del tratamiento con remdesivir. Para evaluar la calidad del emparejamiento, calculamos las diferencias estandarizadas entre las características de los receptores y los controles de remdesivir emparejados a partir del día índice del emparejamiento, donde las diferencias estandarizadas inferiores al 10% sugirieron un buen equilibrio de covariables.²¹ Los modelos de regresión de riesgos proporcionales para estimar las diferencias en los resultados del tratamiento en la cohorte emparejada, censurando a los pacientes de control que luego iniciaron el tratamiento con remdesivir en el momento de inicio y todos los pacientes que no hubieran fallecido a los 30 días. Los modelos incluyeron un efecto aleatorio para los controles hospitalarios y otros controles adicionales de las diferencias residuales en las características de los pacientes después de la comparación (es decir, edad, raza / etnia, medicación ambulatoria, comorbilidad, signos vitales, estado de la UCI y ventilación mecánica, utilizando el día de la coincidencia y el día calendario de la coincidencia). Informamos los valores a 2 lados de la P utilizando un umbral de significación de .05.

Para los análisis del tiempo desde la coincidencia hasta el alta hospitalaria con la muerte como un riesgo competitivo, se generaron gráficos de función de incidencia acumulada para la descarga entre los receptores de remdesivir y los controles, y una subdistribución de la razón de probabilidades estimada pro Fine-Gray para el alta.²² Para explorar la asociación potencial entre la finalización de los cursos de tratamiento con remdesivir y el momento del alta hospitalaria, se trazaron los días desde el emparejamiento hasta el alta entre los receptores y

los controles de remdesivir, así como el número total de días que se recibió el tratamiento con remdesivir en el hospital, entre los destinatarios de remdesivir. Estas parcelas excluyeron a los pacientes que murieron antes del alta.

Describimos nuestro enfoque alternativo para el análisis de datos utilizando modelos estructurales marginales en **Métodos Electrónicos**, en el Suplemento.

En resumen, comenzamos con toda la cohorte del estudio y ponderamos la contribución de cada paciente en un día dado de la hospitalización, determinado e incorporamos las características de base y las covariables de pacientes los que varían en el tiempo.^{18,19} Las asociaciones entre el uso de remdesivir y los resultados (es decir, tiempo hasta la muerte y el alta hospitalaria) se evaluaron mediante modelos agrupados ponderados (**Métodos Electrónicos** en el Suplemento). Todos los datos se analizaron utilizando SAS, versión 9.4 (SAS Institute Inc).

Resultados

Cohorte inicial antes de emparejar

La cohorte inicial incluyó 5898 pacientes ingresados en 123 hospitales, 2374 (40,3%) de los cuales recibieron tratamiento con remdesivir (2238 hombres [94,3%]) (**Tabla 1**). Comparados con los pacientes que nunca recibieron tratamiento con remdesivir durante la hospitalización (3302 hombres [93,7%]), los receptores de remdesivir eran mayores (edad media [DE], 67,8 [12,8] años frente a 67,0 [14,4] años; $p = 0,03$), tenían más probabilidades de ser de raza blanca (1414 pacientes [59,6%] frente a 1916 [54,4%]; $P < 0,001$), más probabilidades de tener enfermedad pulmonar obstructiva crónica (889 pacientes [37,4%] frente a 1127 [32,0%]; $P < 0,001$), y de estar más enfermos al ingreso según la atención en UCI y los signos vitales.

Puntaje de propensión: cohorte emparejada

Pudimos emparejar a cada uno de los 1172 pacientes que iniciaban remdesivir con un paciente de control con el mismo día de la hospitalización, lo que arroja una cohorte final emparejada de 2344 individuos (**Tabla 2**). Los destinatarios del remdesivir y los controles emparejados fueron similares con respecto a la edad (media [DE], 66,6 [14,2] años frente a 67,5 [14,1] años) y sexo (1101 hombres [93,9%] frente a 1101 hombres [93,9%]).

La cohorte emparejada incluyó 559 receptores de remdesivir que también habían recibido tratamiento con dexametasona y 613 receptores de remdesivir que no habían recibido dexametasona, emparejados con un número idéntico de controles que recibieron, y que no recibieron, tratamiento con dexametasona.

Los 1172 receptores de remdesivir emparejados representaron el 58,3% de los 2011 pacientes que tenían datos completos del día del inicio del tratamiento con remdesivir, y que fueron elegible para emparejar. En comparación con los 1172 receptores de remdesivir en la cohorte emparejada, los 839 destinatarios de remdesivir con datos completos, que no se podían emparejar tenían una mayor propensión al tratamiento con remdesivir, e indicadores de mayor gravedad de la enfermedad (**Figura electrónica 2** y **Tabla electrónica 2** en el Suplemento).

Los receptores y controles de Remdesivir en la cohorte emparejada fueron similares con respecto a la raza / origen étnico, comorbilidades, mes de ingreso, gravedad de la enfermedad en el día de hospitalización del emparejamiento (como indicaron los signos vitales) y los

valores de laboratorio (**Tabla 2**). Las proporciones de receptores de remdesivir y de controles que ingresaron en la UCI (242 pacientes [20,7%] frente a 234 [19,1%]) y que recibieron ventilación mecánica (69 pacientes [5,9%] frente a 45 [3,8%]) también fueron similares. La misma proporción de los receptores de remdesivir y de los controles tenían un nivel de saturación de oxígeno inferior al 94%, un umbral comúnmente recomendado para el tratamiento con remdesivir,¹⁰ el día del emparejamiento (954 pacientes [81,4%] en cada grupo). Proporciones similares alguna vez habían tenido un nivel de saturación de oxígeno inferior al 94% en cualquier punto durante la hospitalización antes del emparejamiento (1048 [89,5%] frente a 1026 [87,6%]).¹⁰ Proporciones similares de los receptores y de los controles de remdesivir recibieron tratamiento con dexametasona antes del día del emparejamiento (551 [47,0%] frente a 545 [46,5%]), y la misma proporción en cada grupo recibió tratamiento con dexametasona al día del emparejamiento (559 [47,7%]). Las diferencias estandarizadas fueron inferiores al 10% para todas las medidas (**Tabla 2**).

Resultados

Un total de 267 pacientes (11,4%) murieron dentro de los 30 días posteriores al día del emparejamiento, incluidos 143 receptores de remdesivir (12,2%) y 124 controles (10,6%) (rango logarítmico $P = 0,26$ para la diferencia en curvas de supervivencia Kaplan-Meier) (**Figura 2**). 70 pacientes del grupo control (6%) fueron censurados en una mediana de 4 días (rango intercuartílico [IQR], 4-6 días) después del emparejamiento cuando iniciaron el tratamiento con remdesivir.

Los receptores de remdesivir y los controles tuvieron similares razones de probabilidades de morir dentro de los 30 días en los modelos de regresión de Cox (HR ajustada, 1,06; IC del 95%, 0,83-1,36). La mortalidad a los 30 días también fue similar entre los subgrupos de pacientes que reciben y no reciben tratamiento con dexametasona en el inicio de remdesivir (receptores de dexametasona: HR ajustado, 0,93; IC del 95%, 0,64-1,35; no receptores: HR ajustada, 1,19; IC del 95%, 0,84-1,69) (las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier se muestran en las **figuras electrónicas 3 y 4**, del Suplemento). Los resultados fueron similares en un análisis de sensibilidad que comparó a los pacientes que iniciaron el tratamiento con remdesivir dentro de las 48 horas posteriores al ingreso con controles emparejados que no iniciaron el tratamiento con remdesivir en 48 horas (HR ajustado, 0,95; IC del 95%, 0,82-1,10).

Los receptores de remdesivir tuvieron una mediana de tiempo más prolongada hasta el alta hospitalaria después del emparejamiento (6 [IQR, 4-12 días]) en comparación con los controles (3 días [IQR, 1-7 días]) ($p < 0,001$ para la comparación).

Los gráficos de función de incidencia acumulada para el alta hospitalaria (**Figura electrónica 5** en el Suplemento) indicaron un retraso en el alta después de la comparación entre los receptores de remdesivir, con los controles (prueba de Gray para desigualdad, $< 0,01$). La subdistribución de Fine-Grey HR para el tiempo de alta para los receptores de remdesivir en comparación con los controles fue de 0,65 (IC del 95%, 0,60-0,71). La mayoría de los receptores de remdesivir que sobrevivieron hasta el alta (773 [73,9%]) recibieron un curso completo de remdesivir de 5 o 10 días mientras estaban hospitalizados. La distribución de días desde el emparejamiento hasta el alta hospitalaria mostró un mayor número de altas de los días 1 a 4 entre los controles, en comparación con un mayor número de altas en los días 5 y 6 entre los receptores de remdesivir en asociación con un gran número de pacientes que completaron un curso de remdesivir el día 5 (**Figura 3**).

Los resultados fueron similares en los análisis que utilizaron modelos estructurales marginales. El riesgo relativo (HR) para la muerte dentro de los 30 días en estos análisis fue de 0,98 (IC del 95%, 0,71-1,35) para los receptores de remdesivir en comparación con los controles, y el riesgo relativo para el alta hospitalaria fue de 0,72 (IC del 95%, 0,53-0,97).

Table 1. Patient Characteristics by Remdesivir Receipt During Hospitalization

Characteristic	Patients (N = 5898) ^a		Standardized difference, %
	Received remdesivir	Did not receive remdesivir	
Total patients	2374 (40.3)	3524 (59.7)	NA
Age, mean (SD), y	67.8 (12.8)	67.0 (14.4)	5.7
Sex			
Male	2238 (94.3)	3302 (93.7)	4.6
Female	136 (5.7)	222 (6.3)	-2.3
Race/ethnicity			
White	1414 (59.6)	1916 (54.4)	10.5
Black	745 (31.4)	1330 (37.7)	-13.4
Other ^b	70 (3.0)	92 (2.6)	2.4
Missing	145 (6.0)	186 (5.3)	3.6
Admission month			
May	184 (7.8)	558 (15.8)	-25.3
June	368 (15.5)	633 (18.0)	-6.6
July	866 (36.5)	1155 (32.8)	7.8
August	519 (21.9)	694 (19.7)	5.4
September or October	437 (18.4)	484 (13.7)	12.8
Comorbidity			
Myocardial infarction	233 (9.8)	461 (13.1)	-10.7
Congestive heart failure	550 (23.2)	955 (27.1)	-9.1
Peripheral vascular disease	421 (17.7)	782 (22.2)	-11.2
Cerebrovascular disease	368 (15.5)	722 (20.5)	-13.0
Arrhythmia	1075 (45.3)	1570 (44.6)	1.5
Hypertension	2010 (84.7)	2926 (83.0)	4.5
Diabetes	1330 (56.0)	1792 (50.9)	10.4
Chronic obstructive pulmonary disease	889 (37.4)	1127 (32.0)	11.5
Kidney disease	694 (29.2)	1265 (35.9)	-14.3
Cancer	376 (15.8)	573 (16.3)	-1.2
Liver disease	367 (15.5)	624 (17.7)	-6.1
Dementia	328 (13.8)	652 (18.5)	-12.8
Obesity	1080 (45.5)	1266 (35.9)	19.6
Alcohol diagnosis	271 (11.4)	681 (19.3)	-22.1
Drug use diagnosis	201 (8.5)	536 (15.2)	-21.0

Oxygen saturation, mean (SD), %	90.6 (8.2)	94.1 (6.1)	-46.5
Oxygen saturation <94%	1822 (80.4)	1612 (46.9)	74.2
Temperature, mean (SD), °C	37.5 (1.7)	37.1 (0.7)	28.1
BP, mean (SD), mm Hg			
Systolic	118.3 (18.6)	119.3 (20.6)	-5.2
Diastolic	67.0 (11.3)	67.7 (12.3)	-5.4
Respiratory rate, mean (SD), breaths/min	23.9 (7.2)	21.0 (5.1)	45.3
WBC count, mean (SD), 10 ⁹ cells/L	7.3 (3.8)	7.1 (3.9)	5.1
eGFR, mean (SD), mL/min/1.73 m ³	65.3 (23.0)	63.6 (29.4)	6.5
eGFR <30 mL/min/1.73 m ³	130 (5.7)	561 (16.0)	-33.6
AST level, mean (SD), U/L	50.6 (55.5)	44.3 (123.8)	6.6
ALT level, mean (SD), U/L	40.0 (46.3)	38.8 (118.9)	1.6
Positive PCR test result at or before admission	2357 (99.3)	3450 (97.9)	10.5
ICU care at admission	529 (22.3)	459 (13.0)	24.6

Table 1. Patient Characteristics by Remdesivir Receipt During Hospitalization (continued)

Characteristic	Patients (N = 5898) ^a		Standardized difference, %
	Received remdesivir	Did not receive remdesivir	
Medications before admission			
Systemic corticosteroid	107 (4.5)	104 (3.0)	8.2
Azithromycin	90 (3.8)	76 (2.2)	9.6
Other antibiotic	153 (6.4)	168 (4.8)	7.3
Hydroxychloroquine or chloroquine	14 (0.6)	11 (0.3)	4.1
Statin	1183 (49.8)	1465 (41.6)	16.6
ACE inhibitor	604 (25.4)	724 (20.5)	11.7
ARB	320 (13.5)	426 (12.1)	4.2
Warfarin or direct oral anticoagulant	240 (10.1)	405 (11.5)	-4.5
Famotidine	91 (3.8)	117 (3.3)	2.8
Medications during admission			
Dexamethasone	1893 (79.9)	778 (22.1)	140.4
Other systemic corticosteroid	356 (15.0)	296 (8.4)	20.3
Azithromycin	909 (38.3)	698 (19.8)	41.4
Other antibiotic	1384 (58.2)	1347 (38.2)	40.6
Hydroxychloroquine or chloroquine	17 (0.7)	48 (1.4)	-6.6
Statin	1371 (57.7)	1862 (52.8)	9.4
ACE inhibitor	534 (22.5)	664 (18.8)	8.9
ARB	305 (12.9)	428 (12.1)	2.1
Heparin	651 (27.4)	935 (26.5)	1.9
Low-molecular-weight heparin	1921 (80.8)	2035 (57.7)	51.2
Warfarin or direct oral anticoagulant	441 (18.6)	693 (19.7)	-2.8
Famotidine	447 (18.8)	392 (11.1)	21.4
Care during admission			
ICU stay	714 (30.1)	652 (18.5)	51.6
Mechanical ventilation	187 (7.9)	173 (4.9)	44.6
Outcomes			
Death within 30 d	377 (15.9)	338 (9.6)	NA
Length of stay, median (IQR), d	8.0 (5-15)	4.0 (2-9)	NA

Abbreviations: ACE, angiotensin-converting enzyme; ALT, alanine aminotransferase; ARB, angiotensin receptor blocker; AST, aspartate aminotransferase; BP, blood pressure; eGFR, estimated glomerular filtration rate; ICU, intensive care unit; IQR, interquartile range; NA, not applicable; PCR, polymerase chain reaction; WBC, white blood cell.

SI conversion factor: To convert AST and ALT levels to $\mu\text{kat/L}$, multiply by 0.0167.

^a Data are presented as number (percentage) of patients unless otherwise indicated.

^b Other race/ethnicity includes American Indian or Alaska Native, Asian, and Native Hawaiian or other Pacific Islander.

Table 2. Patient Characteristics in the Propensity Score-Matched Cohort

Characteristic	Patients (N = 2344) ^a		Standardized difference, %
	Remdesivir recipients (n = 1172)	Controls (n = 1172)	
Age, mean (SD), y	66.6 (14.2)	67.5 (14.1)	-6.73
Age, y			
<55	228 (19.5)	197 (16.8)	7.13
55-64	241 (20.6)	234 (20.0)	1.48
65-74	387 (33.0)	405 (34.6)	-3.41
75-84	202 (17.2)	197 (16.8)	0.90
>84	114 (9.7)	139 (11.8)	-6.93
Sex			
Male	1101 (93.9)	1101 (93.9)	0
Female	71 (6.1)	71 (6.1)	0
Race/ethnicity			
White	693 (59.1)	674 (57.5)	3.38
Black	388 (33.1)	406 (34.6)	-3.06
Other ^b	27 (2.3)	38 (3.2)	-5.39
Missing	65 (5.5)	55 (4.7)	3.37
Admission month			
May	124 (10.6)	151 (12.9)	-7.29
June	230 (19.6)	213 (18.2)	3.90
July	428 (36.5)	391 (33.4)	6.62
August	198 (16.9)	238 (20.3)	-8.42
September or October	192 (16.4)	179 (15.3)	3.02
Positive PCR test result at or before admission	1160 (99.0)	1154 (98.5)	4.29
Hospital day at matching			
1	309 (26.4)	309 (26.4)	0
2	393 (33.5)	393 (33.5)	0
3	207 (17.7)	207 (17.7)	0
4 or 5	157 (13.4)	157 (13.4)	0
6-8	73 (6.2)	73 (6.2)	0
9	33 (2.9)	33 (2.9)	0
Comorbidity			
Myocardial infarction	105 (9.0)	121 (10.3)	-4.42
Congestive heart failure	257 (21.9)	267 (22.8)	-2.06
Peripheral vascular disease	214 (18.3)	236 (20.1)	-4.82
Cerebrovascular disease	166 (14.2)	189 (16.1)	-5.24
Arrhythmia	522 (44.5)	495 (42.2)	4.64
Hypertension	959 (81.8)	970 (82.8)	-2.68
Diabetes	627 (53.5)	573 (48.9)	9.24
Chronic obstructive pulmonary disease	405 (34.6)	422 (36.0)	-2.87
Kidney disease	298 (25.4)	308 (26.3)	-1.94
Cancer	157 (13.4)	168 (14.3)	-2.34
Liver disease	195 (16.6)	188 (16.0)	1.62
Dementia	170 (14.5)	180 (15.4)	-2.57
Obesity	518 (44.2)	513 (43.8)	0.87
Alcohol use diagnosis	154 (13.1)	189 (16.1)	-8.20
Drug use diagnosis	116 (9.9)	134 (11.4)	-4.46
Care at matching			
ICU stay	242 (20.7)	234 (19.1)	4.42
Mechanical ventilation	69 (5.9)	45 (3.8)	9.75

Table 2. Patient Characteristics in the Propensity Score-Matched Cohort (continued)

Characteristic	Patients (N = 2344) ^a		Standardized difference, %
	Remdesivir recipients (n = 1172)	Controls (n = 1172)	
Laboratory value at matching			
Oxygen saturation, mean (SD), %	91.4 (5.4)	91.8 (5.6)	-8.12
Oxygen saturation <94%	954 (81.4)	954 (81.4)	0
Oxygen saturation <94% ever before matching	1048 (89.5)	1026 (87.6)	4.85
Temperature, mean (SD), °C	37.5 (2.0)	37.5 (0.8)	0
BP, mean (SD), mm Hg			
Systolic	117.9 (16.8)	118.5 (17.7)	-3.50
Diastolic	66.9 (10.3)	67.3 (11.2)	-3.79
Respiratory rate, mean (SD), breaths/min	22.9 (6.7)	22.3 (6.2)	9.30
WBC count, mean (SD), 10 ⁹ cells/L	7.3 (3.9)	7.1 (3.8)	4.40
eGFR, mean (SD), mL/min/1.73 m ³	74.5 (21.7)	74.6 (22.1)	-0.47
AST level, mean (SD), U/L	46.7 (32.5)	44.2 (34.9)	8.06
ALT level, mean (SD), U/L	39.6 (32.7)	38.2 (33.9)	2.59
Medication at matching			
Dexamethasone	559 (47.7)	559 (47.7)	0
Any corticosteroid	627 (53.5)	616 (52.6)	2.17
Azithromycin	280 (23.9)	268 (22.9)	2.77
Other antibiotic	406 (34.6)	413 (35.2)	-1.54
Heparin	165 (14.1)	161 (13.7)	1.27
Low-molecular-weight heparin	721 (61.5)	723 (61.7)	-0.35
Warfarin or direct oral anticoagulant	120 (10.2)	135 (11.5)	-4.29
Famotidine	122 (10.4)	104 (8.9)	5.39
Statin	496 (42.3)	533 (45.5)	-6.42
ACE inhibitor	129 (11.0)	158 (13.5)	-7.31
ARB	79 (6.7)	102 (8.7)	-7.73
Hydroxychloroquine or chloroquine	6 (0.5)	5 (0.4)	1.09
Medication before admission			
Warfarin or direct oral anticoagulant	114 (9.7)	128 (10.9)	-3.91
Famotidine	47 (4.0)	47 (4.0)	0.
Statin	544 (46.4)	554 (47.2)	-1.55
ACE inhibitor	270 (23.0)	271 (23.1)	-0.20
ARB	136 (11.6)	154 (13.1)	-4.68
Hydroxychloroquine or chloroquine	9 (0.8)	4 (0.3)	6.47

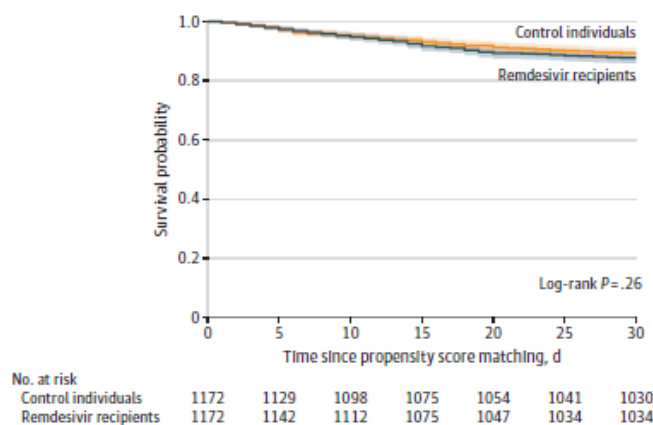
Abbreviations: ACE, angiotensin-converting enzyme; ALT, alanine aminotransferase; ARB, angiotensin receptor blocker; AST, aspartate aminotransferase; BP, blood pressure; eGFR, estimated glomerular filtration rate; ICU, intensive care unit; PCR, polymerase chain reaction; WBC, white blood cell.

SI conversion factor: To convert AST and ALT levels to µkat/L, multiply by 0.0167.

^a Data are presented as number (percentage) of patients unless otherwise indicated. All values are from the day of matching (ie, day of remdesivir initiation or corresponding hospital day for controls).

^b Other race/ethnicity includes American Indian or Alaska Native, Asian, and Native Hawaiian or other Pacific Islander.

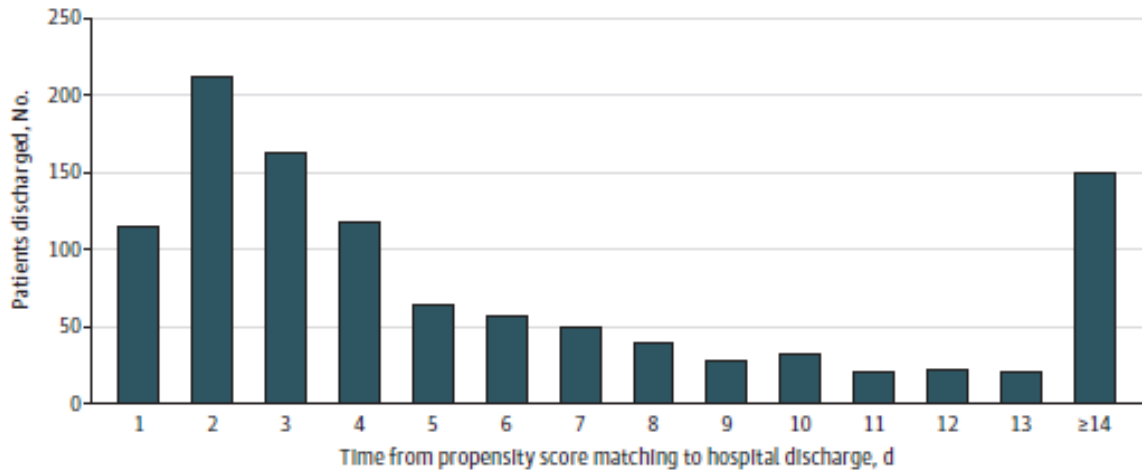
Figure 2. Kaplan-Meier Survival Curves for Remdesivir Recipients and Control Individuals in the Propensity Score-Matched Cohort



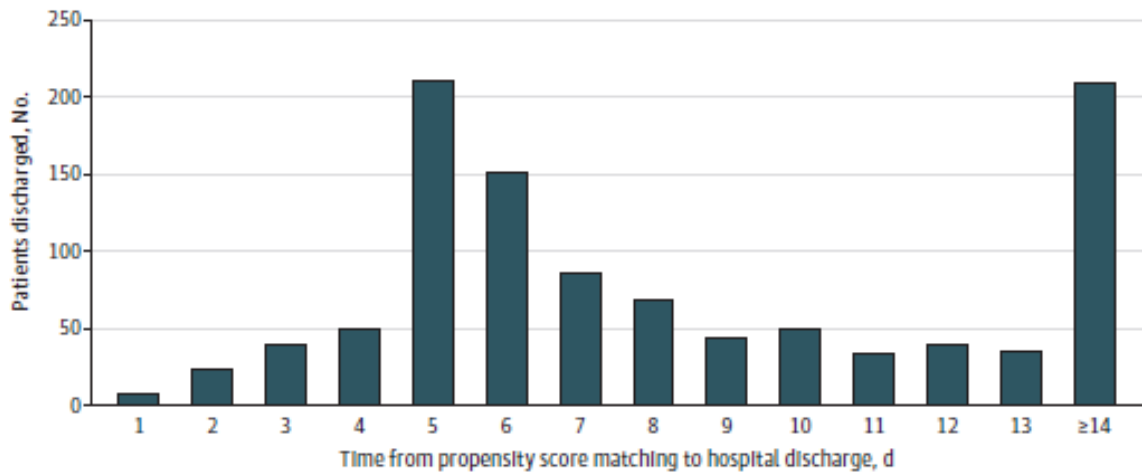
Day 0 is the day of matching (ie, day of remdesivir initiation or corresponding hospital day for controls).

Figure 3. Distribution of Days to Remdesivir Treatment Completion Among Recipients and Days to Hospital Discharge Among Recipients and Controls

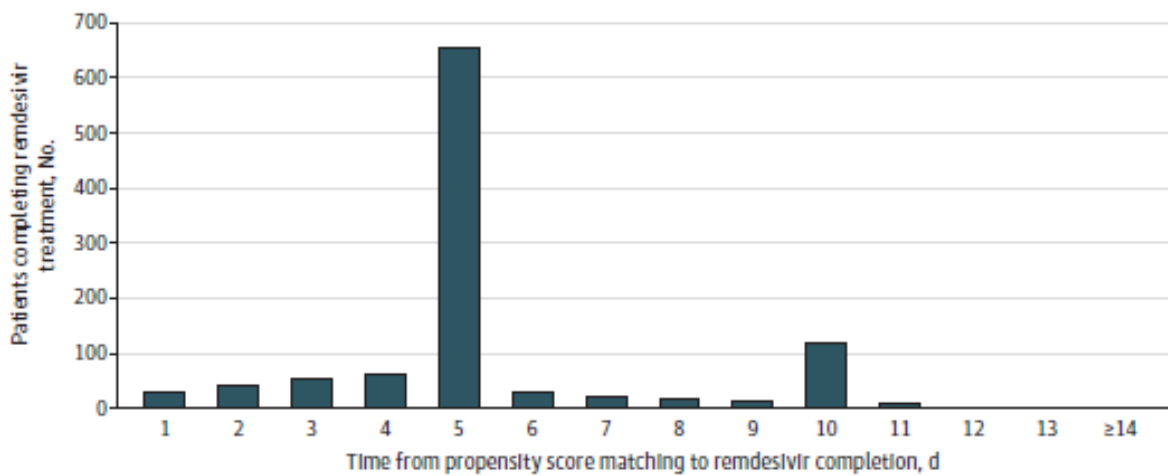
A Time to hospital discharge among matched control individuals



B Time to hospital discharge among remdesivir recipients



C Time to remdesivir treatment completion among recipients



Discusión

En este estudio de una cohorte de veteranos estadounidenses hospitalizados con COVID-19 en las instalaciones de Asuntos de Veteranos, el tratamiento con remdesivir se asoció con una hospitalización prolongada, pero no se asoció con mejor supervivencia. El hallazgo de un mayor tiempo hasta el alta hospitalaria en asociación con el tratamiento con remdesivir representa una consecuencia potencial no deseada e indeseable de la adopción de remdesivir en la práctica.

Si el uso de remdesivir acorta el tiempo de recuperación de COVID-19, como lo indica el ACTT-1,⁴ las estancias hospitalarias podrían ser más cortas y podría haber más camas disponibles para tratar a más pacientes durante las oleadas del COVID-19. Esto sería un beneficio sustancial durante una pandemia que está agobiando los recursos hospitalarios independientemente de cualquier asociación con la mortalidad. Como han señalado otros investigadores,²³ el ACTT-1 excluyó a los pacientes que se esperaba que fueran dados de alta dentro de las 72 horas; por tanto, era difícil extrapolar los resultados del estudio ACTT-1 a la duración de la estancia hospitalaria entre los pacientes tratados con remdesivir en la práctica de rutina. El estudio actual sugiere que el tratamiento con remdesivir se asoció con un aumento del tiempo hasta el alta hospitalaria, ya que se administró en los entornos clínicos de rutina.

¿Por qué el tratamiento con remdesivir prolongaría la estancia hospitalaria? Las complicaciones del tratamiento, como la lesión renal, podrían extender las hospitalizaciones, pero las tasas de eventos adversos asociados con remdesivir fueron bajas en los ensayos.⁴ También es posible que los médicos no estuvieran dando de alta a pacientes con criterio de egreso hospitalario hasta completar el curso de remdesivir. El curso de tratamiento recomendado con remdesivir es un poco arbitrario, de 5 o 10 días, dependiendo de la gravedad de la enfermedad, y el remdesivir está disponible actualmente solo como una formulación intravenosa para su uso en entornos de atención médica.¹⁰

Las pautas de tratamiento recomiendan no mantener a los pacientes en el hospital simplemente para completar un curso del tratamiento con remdesivir, pero hay anécdotas de que esto ocurrió.^{11,24} Nuestro examen de los días desde el emparejamiento hasta el alta hospitalaria mostraron un cambio en las altas del día 1 al 4 entre los controles, hasta el día 5 o 6 entre los receptores de remdesivir, en asociación con un gran número de pacientes con cursos completos de 5 días de remdesivir. Estos hallazgos sugieren que es posible que los médicos no hayan dado de alta a algunos pacientes que recibieron remdesivir hasta completar un curso de 5 días. Si este fuera el caso, el uso rutinario de remdesivir para COVID-19 puede haber estado asociado con un mayor uso de las escasas camas de hospital durante la pandemia, sin estar asociado con mejoras en la supervivencia del paciente.

Limitaciones

Este estudio tiene limitaciones. Primero, como en todos los estudios observacionales, existe la posibilidad de confusión asociada con la gravedad de la enfermedad. Los receptores de remdesivir, emparejados por puntuación de propensión y los controles, tenían una gravedad de la enfermedad similar basada en las variables observadas, pero puede haber habido una confusión residual asociada con las variables no observadas, y una medición imprecisa de las

variables observadas. Las diferencias residuales en la gravedad de la enfermedad podrían oscurecer las mejoras en la supervivencia y pueden explicar la mayor duración de la estancia hospitalaria entre los receptores de remdesivir en comparación con los controles.

En segundo lugar, los resultados se refieren solo a los 1172 receptores de remdesivir (49,5% de los receptores de remdesivir de los receptores en la cohorte total) que pudimos emparejar con los controles. Estos pacientes tenían una menor propensión al tratamiento con remdesivir y enfermedades menos graves en comparación con los destinatarios de remdesivir no emparejados. Parte de la razón fue que las tasas de tratamiento con remdesivir fueron altas entre los pacientes más gravemente enfermos, dejando pocos pacientes de control similares para el emparejamiento. Los hallazgos de este estudio no deben extrapolarse a pacientes que no se parecen a los de la cohorte emparejada por puntuación de propensión. Además, este estudio de veteranos de los Estados Unidos incluyó a un pequeño número de mujeres, lo que afecta la generalización de los hallazgos a la población en general.

En tercer lugar, las limitaciones en los datos disponibles nos impidieron identificar subgrupos específicos de pacientes que pueden haber tenido más probabilidades de beneficiarse del tratamiento con remdesivir y de emular con precisión a los ensayos clínicos. Los análisis de subgrupos en el ACTT-1 sugirieron que el remdesivir fue más efectivo cuando los pacientes requerían oxígeno suplementario pero que aún no habían progresado para requerir ventilación mecánica.⁴ Es biológicamente plausible que el tratamiento con remdesivir sea más beneficioso durante la fase de replicación viral del COVID-19, cuando los medicamentos antivirales aún pueden alterar el curso de la enfermedad antes de que se produzca una lesión pulmonar grave.³ Aunque teníamos datos sobre los niveles de saturación de oxígeno para los pacientes durante hospitalización, y los receptores del remdesivir y los controles emparejados se equilibraron en función de estos valores, carecíamos de datos sobre el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el inicio del remdesivir, y la cantidad de oxígeno suplementario que requirieron los pacientes durante la hospitalización, por lo que no pudimos examinar la variación en los resultados asociados con el remdesivir según la fase de la enfermedad.

Conclusiones

En este estudio de cohorte de veteranos estadounidenses hospitalizados con COVID-19, el tratamiento con remdesivir no se asoció con una mayor supervivencia, pero se asoció con una hospitalización más prolongada. Estos hallazgos sugieren que el uso rutinario de remdesivir puede estar asociado con un mayor uso de camas de hospital sin estar asociado con mejoras en la supervivencia del paciente.

Referencias

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(2):e00221-18. doi:[10.1128/mBio.00221-18](https://doi.org/10.1128/mBio.00221-18)
2. Dolin R, Hirsch MS. Remdesivir—an important first step. *N Engl J Med*. 2020;383(19):1886-1887. doi:[10.1056/NEJMe2018715](https://doi.org/10.1056/NEJMe2018715)

3. Harrington DP, Baden LR, Hogan JW. A large, simple trial leading to complex questions. *N Engl J Med*. 2021;384 (6):576-577. doi:[10.1056/NEJMe2034294](https://doi.org/10.1056/NEJMe2034294)
4. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al; ACTT-1 Study Group Members. Remdesivir for the treatment of Covid-19—final report. *N Engl J Med*. 2020;383(19):1813-1826. doi:[10.1056/NEJMoa2007764](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007764)
5. Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM, et al; WHO Solidarity Trial Consortium. Repurposed antiviral drugs for Covid-19—interim WHO Solidarity Trial results. *N Engl J Med*. 2021;384(6):497-511. doi:[10.1056/NEJMoa2023184](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2023184)
6. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, et al; GS-US-540-5774 Investigators. Effect of remdesivir vs standard care on clinical status at 11 days in patients with moderate COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;324(11): 1048-1057. doi:[10.1001/jama.2020.16349](https://doi.org/10.1001/jama.2020.16349)
7. Wang Y, Zhang D, Du G, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebocontrolled, multicentre trial. *Lancet*. 2020;395(10236):1569-1578. doi:[10.1016/S0140-6736\(20\)31022-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31022-9)
8. United States Food and Drug Administration. Remdesivir emergency use authorization letter. Accessed May 30, 2020. <https://www.fda.gov/media/137564/download>
9. Rubin D, Chan-Tack K, Farley J, Sherwat A. FDA approval of remdesivir—a step in the right direction. *N Engl J Med*. 2020;383(27):2598-2600. doi:[10.1056/NEJMp2032369](https://doi.org/10.1056/NEJMp2032369)
10. Infectious Diseases Society of America. ISDA guidelines on the treatment and management of patients with COVID-19. Updated December 2, 2020. Accessed December 3, 2020. <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/#toc-8>
11. National Institutes of Health. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment guidelines. Accessed December 3, 2020. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
12. World Health Organization. Therapeutics and COVID-19: living guideline. Updated November 20, 2020. Accessed December 3, 2020. <https://www.who.int/publications/i/item/therapeutics-and-covid-19-living-guideline>
13. US Department of Veterans Affairs. Veterans Health Administration. Accessed December 6, 2020. <https://www.va.gov/health/>
14. VA Pharmacy Benefits Management Services. Remdesivir emergency use authorization (EUA) requirements May 2020. Accessed June 18, 2020. https://www.va.gov/covidtraining/docs/20200618_Dynamic_Drugs_in_the_Battle_of_COVID_19/Remdesivir_Emergency_Use_Authorization_Requirements.pdf
15. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP; STROBE Initiative. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet*. 2007;370(9596):1453-1457. doi:[10.1016/S0140-6736\(07\)61602-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61602-X)

16. VA Informatics and Computing Infrastructure. VA COVID-19 shared data resource: update. US Department of Veterans Affairs. Accessed May 29, 2021.
https://www.hsrd.research.va.gov/for_researchers/cyber_seminars/archives/3834-notes.pdf
17. Quan H, Sundararajan V, Halfon P, et al. Coding algorithms for defining comorbidities in ICD-9-CM and ICD-10 administrative data. *Med Care*. 2005;43(11):1130-1139.
doi:[10.1097/01.mlr.0000182534.19832.83](https://doi.org/10.1097/01.mlr.0000182534.19832.83)
18. Hernan MA, Brumback B, Robins JM. Marginal structural models to estimate the causal effect of zidovudine on the survival of HIV-positive men. *Epidemiology*. 2000;11(5):561-570.
doi:[10.1097/00001648-200009000-00012](https://doi.org/10.1097/00001648-200009000-00012)
19. Robins JM, Hernan MA, Brumback B. Marginal structural models and causal inference in epidemiology. *Epidemiology*. 2000;11(5):550-560. doi:[10.1097/00001648-200009000-00011](https://doi.org/10.1097/00001648-200009000-00011)
20. Horby P, Lim WS, Emberson JR, et al; RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19—preliminary report. *N Engl J Med*. 2021;384(8):693-704.
doi:[10.1056/NEJMoa2021436](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436)
21. Austin PC. Balance diagnostics for comparing the distribution of baseline covariates between treatment groups in propensity-score matched samples. *Stat Med*. 2009;28(25):3083-3107. doi:[10.1002/sim.3697](https://doi.org/10.1002/sim.3697)
22. Austin PC, Fine JP. Practical recommendations for reporting Fine-Gray model analyses for competing risk data. *Stat Med*. 2017;36(27):4391-4400. doi:[10.1002/sim.7501](https://doi.org/10.1002/sim.7501)
23. Anderson MR, Bach PB, Baldwin MR. Hospital length of stay for patients with severe COVID-19: implications for remdesivir's value. *Pharmacoekon Open*. 2021;5(1):129-131.
doi:[10.1007/s41669-020-00243-6](https://doi.org/10.1007/s41669-020-00243-6)
24. Griffin D, Racaniello V. COVID-19 clinical update #41 with Dr Daniel Griffin. *ThisWeek in Virology*. December 18, 2020. Accessed December 26, 2020.
<https://www.microbe.tv/twiv/twiv-695/>

Traducción: Ramiro Heredia (ramiroherediamd@gmail.com)