

# Avance online de artículo en prensa

## DOCUMENTO DE CONSENSO

### Posicionamiento de la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias (SEMES) ante el tratamiento antiviral frente al SARS-CoV-2 en la situación epidemiológica actual

Juan González del Castillo<sup>1</sup>, Amparo Fernández-Simón Almela<sup>2</sup>, Javier Jacob<sup>3</sup>, María Arranz<sup>4</sup>, Begoña Espinosa<sup>5</sup>, Helena de la Torre Martí<sup>6</sup>, Antoni Molines<sup>7</sup>, Cristóbal Manuel Rodríguez-Leal<sup>8</sup>, Manuel Salido Mota<sup>9</sup>, Leticia Serrano<sup>10</sup>, Pedro Rivas Del Valle<sup>11</sup>, Pere Llorens<sup>5</sup>, en representación de los participantes (Anexo)

Actualmente, la COVID-19 sigue representando una amenaza significativa, con una mortalidad cercana al doble de la ocasionada por la gripe y con una incidencia variable debido a una disminución en la tasa de vacunación de la población, especialmente en el contexto europeo y español. Ante este panorama, es de vital importancia comprobar que los protocolos médicos están consolidados y son debidamente implementados por los profesionales sanitarios, con la finalidad de evitar posibles ineficiencias o inequidades. A través de reuniones con profesionales de urgencias se han observado las prácticas clínicas habituales en los servicios de urgencias hospitalarios para pacientes con infección por SARS-CoV-2, con la finalidad de comprender la perspectiva de estos profesionales acerca del uso de antivirales y, tras un consenso de expertos basados en la evidencia actual, se han generado estas de recomendaciones para poder enfocar estrategias que optimicen el tratamiento de los pacientes en estos servicios.

**Palabras clave:** COVID-19. Antivirales. Nirmatrelvir-ritonavir. Remdesivir. Diagnóstico. Tratamiento. Guías clínicas. Protocolos.

#### Antiviral treatment for SARS-CoV-2 infection in the current situation: a position paper of the Spanish Society of Emergency Medicine (SEMES)

COVID-19 continues to pose a significant threat: mortality stands at nearly twice that of influenza, and the incidence rate is growing as the population's vaccination rate decreases, particularly in Spain and other areas of Europe. Given this situation, it is vitally important know whether medical protocols are consistent and appropriately implemented by health care staff in the interest of preventing possible inefficiency or inequity. Meetings of physicians of hospital emergency departments were called to study their hospitals' usual clinical practices for managing SARS-CoV-2 infection and to determine their expert opinions on the use of antiviral agents. The participating physicians then reached consensus on evidence-based recommendations for strategies that would optimize emergency treatment.

**Keywords:** COVID-19. Antiviral agents. Nirmatrelvir-ritonavir. Remdesivir. Diagnosis. Therapeutics. Practice guidelines. Clinical protocols.

**DOI:** XXXX

#### Introducción

La pandemia provocada por el virus SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*), responsable de la enfermedad COVID-19 (*coronavirus disease-2019*)<sup>1</sup> ha experimentado una acelerada evolución desde su primer diagnóstico en Wuhan el 31 de diciembre de 2019<sup>2</sup>. Tras un colapso sanitario en 2020 y numerosas restricciones en los meses siguientes, actualmente nos enfrentamos a una nueva etapa con medidas adaptadas a la nueva situación<sup>3</sup>. Existe un mayor conocimiento de la enfermedad que, junto con la dis-

ponibilidad de vacunas y tratamientos antivirales efectivos, permiten una reducción drástica de la hospitalización, gravedad y mortalidad, con la consiguiente disminución de la preocupación pública y médica<sup>4-9</sup>. No obstante, es crucial analizar con rigor los datos actuales y reconocer que la COVID-19 sigue representando una amenaza significativa, con una mortalidad cercana al doble de la ocasionada por la gripe<sup>10,11</sup> y con una posible incidencia creciente debido a una disminución en la tasa de vacunación de la población, especialmente en el contexto europeo y español<sup>12,13</sup>. En el caso español, las tasas de vacunación de las dosis de recuerdo adap-

#### Filiación de los autores:

Servicio de Urgencias, Coordinador del Grupo de Infecciones de la SEMES, Hospital Universitario Clínico San Carlos, Madrid, España.  
(Continúa a pie de página)

#### Contribución de los autores:

Todos los autores han confirmado su autoría en el documento de responsabilidades del autor, acuerdo de publicación y cesión de derechos a EMERGENCIAS.

#### Autor para correspondencia:

Juan González del Castillo. Servicio de Urgencias. Hospital Clínico San Carlos. C/ Profesor Martín Lagos, s/n. 28040 Madrid, España.

#### Correo electrónico:

jgonzalezcast@gmail.com

#### Información del artículo:

Recibido: 10-11-2024

Aceptado: 29-2-2024

Online: 0-0-2024

#### Editor responsable:

Agustín Julián-Jiménez

#### DOI:

XXXX

<sup>1</sup>Servicio de Urgencias, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España. <sup>2</sup>Servicio de Urgencias, Hospital Universitari de Bellvitge, Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL), Universitat de Barcelona (UB), L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España. <sup>3</sup>Servicio de Urgencias, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España. <sup>4</sup>Servicio de Urgencias, Corta Estancia y Hospitalización a Domicilio. Hospital General Dr. Balmis, Alicante, Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL). Universidad Miguel Hernández de Elche, Alicante, España. <sup>5</sup>Servicio de Urgencias, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid, España. <sup>6</sup>Servicio de Urgencias, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España. <sup>7</sup>Servicio de Urgencias, Hospital Universitario del Henares, Coslada, Madrid, España. <sup>8</sup>Servicio de Urgencias, Hospital Regional de Málaga, Málaga, España. <sup>9</sup>Servicio de Urgencias, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, España. <sup>10</sup>Servicio de Urgencias, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España.

# Avance online de artículo en prensa

tadas en la población de 60-69 años son del 28%, en la de 70-79 del 47% y en la de 80-89 del 60%<sup>14</sup>. En el caso de la hospitalización, se puede observar que del total de casos confirmados en mayores de 60 años, del 15-26% requirieron hospitalización<sup>15</sup>.

Ante este panorama, es de vital importancia comprobar que los protocolos médicos están consolidados y son debidamente implementados por los profesionales sanitarios, con la finalidad de evitar posibles ineficiencias o inequidades.

Es conocido que las prácticas clínicas pueden diferir notablemente entre hospitales debido a la singularidad de cada institución sanitaria y a la diversidad en la formación y experiencia de sus profesionales<sup>16</sup>. Esta variación se acentúa cuando emergen cambios en los métodos diagnósticos o terapéuticos<sup>17</sup>, situación que ha sido constante desde el comienzo de la pandemia de la COVID-19<sup>17</sup>. Quizás el último hito en este sentido es la introducción de los tratamientos antivirales al régimen terapéutico de los pacientes. Estos tratamientos permiten, en muchos casos, tratar a los pacientes de manera ambulatoria, y evitar así hospitalizaciones innecesarias<sup>18</sup>. El tratamiento precoz de los pacientes con COVID-19 de leve-moderado a grave con antivirales se considera una estrategia que ayuda a cambiar el curso de la enfermedad al reducir la gravedad, la mortalidad y el número de pacientes hospitalizados<sup>19</sup>. Los servicios de urgencias hospitalarias (SUH), que atienden con frecuencia pacientes con COVID-19 candidatos a tratamiento con antivirales, también son especialmente sensibles a cambios en los protocolos de diagnóstico y tratamiento.

En España, la fragmentación del sistema sanitario en comunidades autónomas introduce, además, otro factor de variabilidad<sup>20</sup>. Los gobiernos autonómicos pueden establecer guías y recomendaciones clínicas propias, lo que podría resultar en disparidades de protocolos<sup>20</sup>. En este sentido, es fundamental garantizar que todos los residentes en España reciban atención de igual calidad.

Todas estas evidencias sugieren que el manejo clínico en los SUH pueden ser heterogéneo. El objetivo del presente trabajo fue analizar la práctica clínica habitual en los SUH para establecer recomendaciones mediante un consenso de expertos basadas en la evidencia científica actual.

## Metodología

### Comité científico

El proyecto estuvo dirigido por un comité científico compuesto por 12 urgenciólogos expertos con conocimiento y experiencia en la atención clínica de pacientes con COVID-19, procedentes de diferentes hospitales de España.

### Expertos

Se convocó a un grupo de 72 expertos facultativos de distintos SUH, representando a un total de 70 hospitales de 4 comunidades autónomas (Andalucía, Cataluña,

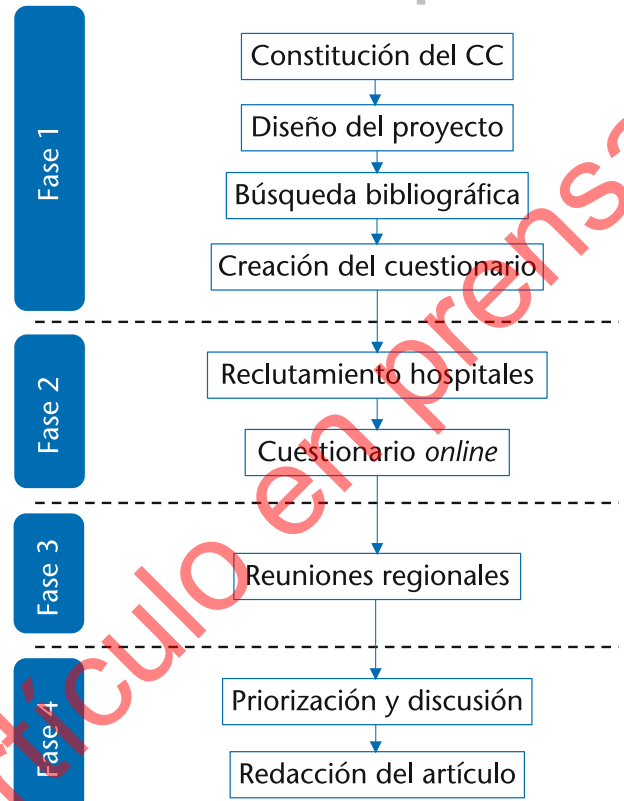


Figura 1. Fases del proyecto.  
CC: comité científico.

Comunidad de Madrid y Comunidad Valenciana) que representan al 60% de la población española. Los centros participantes fueron seleccionados para ser representativos de los distintos niveles existentes en el sistema sanitario español.

## Fases

El proyecto fue llevado a cabo en un total de cuatro fases (Figura 1). En la primera, se formó el comité científico, se estableció el diseño general del proyecto y se llevó a cabo una revisión bibliográfica exhaustiva. Esta revisión recopiló información crucial sobre la evidencia científica en el manejo clínico de la COVID-19, especialmente enfocada en los SUH. Este periodo culminó con la creación de un cuestionario de 10 preguntas que evalúa el tratamiento actual y las áreas de mejora en los SUH.

La segunda fase se centró en establecer contacto con líderes de los SUH ubicados en las CC.AA. participantes. Después de presentarles el proyecto y obtener su acuerdo para participar, se les proporcionó el cuestionario en línea, ofreciéndoles el tiempo necesario para proporcionar información detallada.

La tercera fase estuvo marcada por una serie de reuniones regionales en donde se expusieron las experiencias de los distintos centros y en las que posteriormente se abrió un debate en el que se discutieron aquellos puntos en los que se observaron diferencias en el ma-

# Avance online de artículo en prensa

nejo del paciente con COVID-19. Se discutieron y debatieron las respuestas al cuestionario bajo la dirección de un miembro del comité científico.

Finalmente, en la cuarta fase, el comité científico se reunió para poner en común y analizar las respuestas y las conclusiones de todas las regiones. Como resultado final se redactó el manuscrito, revisado y aprobado por todos los participantes, que engloba y presenta los hallazgos y resultados del proyecto.

## Recomendaciones

### 1. ¿Cómo afrontar las barreras para la administración de un antiviral en pacientes con enfermedad leve?

#### Recomendación

Resulta preciso establecer estrategias formativas para el personal médico de urgencias para explicar de manera clara quiénes son los pacientes susceptibles para recibir tratamiento antiviral y los beneficios esperables de ello en términos de mortalidad y reducción de la necesidad de ingreso. Esto implica realizar una estratificación de riesgo de mala evolución en los pacientes para la detección de aquellos subsidiarios de realizar el diagnóstico microbiológico y tomar la decisión terapéutica, así como establecer circuitos de tratamiento adecuados para el paciente en régimen ambulatorio.

#### Justificación

Existen diferentes barreras detectadas para la prescripción del tratamiento antiviral: 1) tanto en el ámbito médico como entre los pacientes, hay una falta de sensibilización acerca de la verdadera gravedad de la COVID-19, lo que conlleva que en la actualidad no se están realizando suficientes pruebas diagnósticas en poblaciones de riesgo; 2) la constante evolución de protocolos y directrices ha generado confusión, aumentada por la falta de formación de los profesionales sanitarios; 3) esto se suma a la percepción errónea de la futilidad de los antivirales, al desconocimiento sobre las interacciones farmacológicas de nirmatrelvir/ritonavir y su gestión, la ausencia de un circuito específico para la administración de remdesivir de forma ambulatoria y la ausencia de un sistema robusto para monitorizar y evaluar la eficacia del tratamiento tras su administración.

#### Falta de sensibilización

En las reuniones mantenidas, se detectó una falta de concienciación por parte de los médicos, quienes subestiman la gravedad de la COVID-19 debido a la normalización de la enfermedad<sup>21,22</sup>. En primer lugar, cabe recordar que, aunque las tasas de mortalidad hayan disminuido de manera significativa, la COVID-19 sigue siendo trascendente en un grupo de pacientes que mantienen riesgo de presentar una mala evolución a la infección<sup>23</sup>. Un reciente estudio desarrollado en Suiza mostró una mortalidad del 7% entre los pacientes hospitalizados por COVID-19, el doble que la reflejada para

la gripe a pesar de que los pacientes con COVID-19 eran significativamente más jóvenes<sup>11</sup>.

En segundo lugar, la infección puede desembocar en la necesidad de ingreso hospitalario. En personas mayores, el ingreso hospitalario conlleva un conjunto de riesgos y consecuencias adversas. Durante una hospitalización, incluso breve, los pacientes mayores pueden enfrentar complicaciones como el delirium o el deterioro funcional, lo que puede impactar de manera significativa en su calidad de vida posterior<sup>24,25</sup> y en la necesidad de establecer nuevos recursos sociales<sup>26</sup>, el riesgo de adquirir desnutrición y la aparición de sarcopenia<sup>27,28</sup>.

En la actualidad, la realización de pruebas diagnósticas de COVID-19 se ha reducido considerablemente (Figura 2). Existe una preocupación de que pacientes con síntomas leves, pero candidatos a terapia, podrían no estar siendo diagnosticados adecuadamente. El objetivo debe ser llegar al diagnóstico en las poblaciones de riesgo para procurar al paciente un acceso rápido al tratamiento antiviral, debido a su limitada ventana terapéutica.

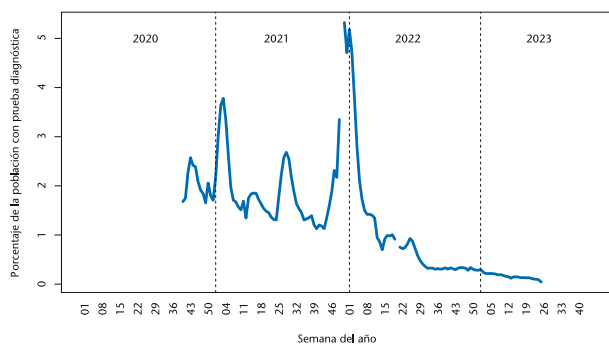
#### Evolución de los protocolos

Otra de las barreras encontradas se relaciona con la información cambiante y variable en torno a los protocolos y directrices vigentes. Esto se debe a la constante evolución de estos protocolos sin un acompañamiento adecuado en la formación de los profesionales sanitarios, lo que hace que los profesionales tengan dificultades para definir el grupo de pacientes que podría beneficiarse de tratamiento antiviral.

#### Utilidad de los antivirales

Está muy extendida la percepción de que el tratamiento antiviral es innecesario por la buena evolución que presentan los pacientes con COVID-19, independientemente de los condicionantes del huésped. Esta afirmación presupondría un seguimiento activo de la evolución del paciente por parte de los SUH, algo que no se lleva a cabo en la práctica clínica habitual. Sin embargo, este tipo de percepciones, alejadas de la evidencia científica, han resultado ser comunes dentro del colectivo de participantes del presente estudio. Para cambiar esta percepción, es precisa la formación de estos profesionales y la difusión de los numerosos estudios que apoyan la eficacia de los antivirales frente a la COVID-19 en el contexto actual de circulación de la variante ómicron y de las elevadas tasas de inmunización de la población<sup>4,6,29-31</sup>. En este sentido, remdesivir ha mostrado en pacientes leves (sin necesidad de recibir oxígeno) una disminución del riesgo relativo (RR) de muerte e ingreso a 30 días por cualquier causa frente a placebo de 0,13 (IC 95%: 0,03-0,59; p = 0,008)<sup>30</sup>. Nirmatrelvir/ritonavir ha mostrado tasas de hospitalización menores en pacientes con edades comprendidas entre los 18 y los 49 años, con un Hazard Ratio (HR) de 0,59 (IC 95%: 0,48-0,71), entre 50 y 64 años, con un HR de 0,40 (IC 95%: 0,34-0,48); y en pacientes de 65 o más años, con una HR de 0,53 (IC 95%: 0,48-0,58)<sup>8</sup>.

# Avance online de artículo en prensa



**Figura 2.** Pruebas diagnósticas frente a SARS-CoV-2 realizadas en España (datos extraídos de la referencia<sup>64</sup>).

Un componente fundamental en la administración segura de nirmatrelvir/ritonavir es la gestión de las interacciones medicamentosas<sup>32</sup>. En este sentido, debe buscarse también una simplificación del proceso, ya sea con la participación de profesionales del servicio de farmacia hospitalaria (FH) o mediante la utilización de herramientas de ayuda para cotejar las potenciales interacciones (<https://www.covid19-druginteractions.org><sup>33</sup>). Si se gestionan de forma adecuada las interacciones farmacológicas, el tratamiento con nirmatrelvir/ritonavir es altamente seguro.

Por otra parte, si al paciente con enfermedad leve no es posible prescribirle nirmatrelvir/ritonavir, por la presencia de interacciones farmacológicas, por tener insuficiencia renal grave, hepática o por encontrarse en una ventana terapéutica entre el 6.º y 7.º día, no debemos olvidar que existe la alternativa de administrar remdesivir. Para ello, se requiere la existencia de un adecuado circuito para su administración ambulatoria debido a que se trata de un tratamiento endovenoso.

## 2. ¿Cómo mejorar el grado de adherencia en urgencias a las guías de práctica clínica habitual sobre la utilización de antivirales actualmente vigentes?

### Recomendación

Es fundamental mantener la estabilidad en las guías clínicas, sin cambios frecuentes, y que el facultativo conozca tanto su contenido como en su interpretación.

### Justificación

Los constantes cambios en los protocolos de manejo de pacientes con COVID-19, desde el inicio de la pandemia, no han sido acompañados por programas de formación adecuados. Esto ha derivado en que la falta de adherencia a dichos protocolos pueda ser un problema sanitario. A modo de ejemplo, las reuniones regionales han revelado que no todos los profesionales sanitarios tienen un conocimiento completo sobre qué perfiles de pacientes con COVID-19 que acuden al SUH deben recibir terapias antivirales. Esta situación podría haberse atenuado si las guías clínicas hubiesen mantenido mayor estabilidad y si se hubieran implementado los programas de formación necesarios. El escenario actual

puede representar un factor que conduce a ineficiencias en el manejo sanitario, desencadenando potencialmente resultados médicos desfavorables que podrían evitarse si se adoptan las medidas mencionadas.

## 3. ¿Cómo abordar la heterogeneidad o asegurar la equidad terapéutica?

### Recomendación

Es fundamental brindar formación adecuada, combatir la fatiga provocada por el COVID-19 del personal sanitario e insistir en la responsabilidad de estos profesionales para ofrecer a los pacientes una medicina basada en la evidencia.

### Justificación

Entre los hospitales participantes, se ha observado heterogeneidad tanto en la administración de tratamientos, como en los circuitos establecidos, produciéndose una inequidad de los servicios sanitarios brindados a los pacientes. La heterogeneidad en las prácticas médicas puede surgir debido a diversas razones, como la variabilidad en la interpretación de directrices clínicas, falta de actualización en formación y respuestas individuales basadas más en la experiencia que en la evidencia científica actual<sup>34</sup>. Esta heterogeneidad puede llevar a inconsistencias en la atención médica que se ofrece a los pacientes en diferentes instituciones<sup>35,36</sup>. Por ejemplo, la administración de tratamientos puede variar según el criterio del médico tratante, y los circuitos de atención establecidos en un hospital pueden diferir considerablemente de los de otro<sup>35,36</sup>.

Estas discrepancias en la atención, sumadas a las variaciones en los recursos disponibles y en la formación del personal, pueden crear inequidades en la atención médica<sup>37</sup>. Esta inequidad no solo es contraproducente para el bienestar de los pacientes, sino que también va en contra de los principios fundamentales de la medicina y de la ética profesional<sup>38</sup>.

Además, no se puede ignorar el factor de la fatiga que afecta a muchos profesionales sanitarios<sup>39</sup>. Esta fatiga, resultado de meses de lidiar con la presión, el estrés y las demandas sin precedentes de la pandemia, puede influir en su capacidad para tomar decisiones informadas y en proporcionar la mejor atención posible<sup>39</sup>.

Por todo ello, se subraya la importancia de brindar una formación adecuada y continua a los profesionales sanitarios y equiparlos con las herramientas y conocimientos necesarios basados en la evidencia científica. Todas estas medidas son esenciales para asegurar que todos los pacientes reciban un estándar de atención coherente y de alta calidad, independientemente del hospital dónde sean tratados.

## 4. ¿Cómo identificar en urgencias a los pacientes candidatos a tratamiento antiviral?

### Recomendación

Para la detección de los pacientes candidatos a tratamiento se hace necesaria la implementación de



# Avance online de artículo en prensa

sistemas de alertas automatizados. Además, es esencial fortalecer la formación de los profesionales del SUH y simplificar los protocolos de toma de decisiones.

## Justificación

En entornos médicos, especialmente en aquellos con alta demanda asistencial como los SUH, la gestión eficiente del tiempo y los recursos es crucial para garantizar la seguridad y la salud del paciente. Los sistemas de alerta juegan un papel trascendental en este ámbito, actuando como guardianes que previenen que pacientes en situación crítica se pierdan en el sistema o no reciban atención inmediata. En la actualidad, muchos SUH ya cuentan con esta ayuda tecnológica en diversas enfermedades graves, como sepsis, infarto e ictus, por lo que los profesionales sanitarios ya se encuentran habituados a su uso. Cabe además resaltar que estos códigos no solo identifican al paciente, sino que también sirven para poner en marcha una serie de procedimientos preestablecidos que optimizan su atención médica.

Sin embargo, la implementación de estos sistemas no podrá llevarse a cabo en todos los hospitales. En ausencia de estos, es recomendable el uso de otras estrategias que impidan o mitiguen posibles retrasos en la identificación y el tratamiento de estos pacientes, y su consecuente peor pronóstico. En estos casos, la formación continua y especializada del personal del SUH se vuelve esencial para compensar la falta de tales sistemas, brindándoles herramientas y conocimiento, para reconocer y actuar rápidamente ante la presencia de los pacientes que lo requieran. Del mismo modo, simplificar los protocolos de toma de decisiones puede minimizar la confusión, asegurar una atención coherente y sistemática y, por ende, mejorar los resultados para los pacientes.

## 5. ¿Qué pacientes con enfermedad leve deben recibir tratamiento antiviral?

### Recomendación

Deben recibir tratamiento antiviral aquellos susceptibles al progreso de la enfermedad. Existen diversos perfiles: pacientes inmunodeprimidos, de edad avanzada, que acumulan comorbilidades o con estado vacunal incompleto (haber recibido menos dosis de las recomendadas).

### Justificación

La estrategia para determinar qué pacientes deben recibir tratamiento se basa en la evidencia científica actual que muestra que la situación inmunológica del paciente, su estatus vacunal, su edad y la presencia de comorbilidades son factores predictivos clave en la progresión de la enfermedad (Tabla 1 y Figura 3)<sup>4,40-42</sup>. Por ese motivo, es primordial tratar a los pacientes con COVID 19 leve que presenten estas características clínicas y demográficas cuando aún presentan una buena situación clínica. Por supuesto, es fundamental tener en

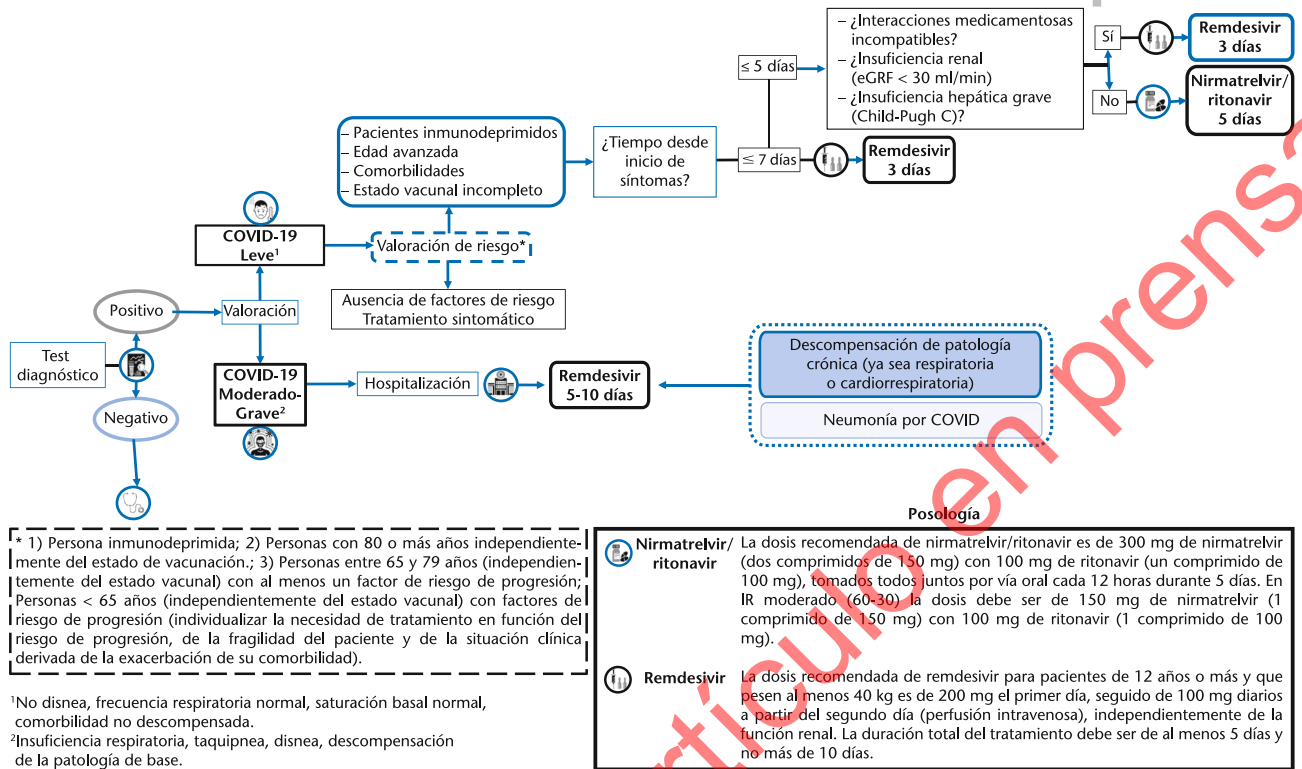
cuenta la ventana terapéutica, que varía entre 5 (para nirmatrelvir/ritonavir) y 7 (para remdesivir) días según el fármaco<sup>43,44</sup>.

Cabe destacar también que la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha dejado de establecer condiciones específicas para la indicación de tratamiento, lo cual marca un cambio significativo en la toma de decisiones clínicas<sup>45</sup>. Esto se traduce en una práctica médica más autónoma, donde es el médico el principal responsable de evaluar y decidir el mejor tratamiento para su paciente, basándose en la ficha técnica del medicamento y en las directrices proporcionadas por los distintos comités sanitarios regionales u hospitalarios.

En relación al estado vacunal incompleto, esto es cuando el paciente ha recibido menos dosis de la vacuna frente al SARS-CoV-2 de las recomendadas, es importante destacar que existe una preocupación por la disminución de la adherencia a las recomendaciones de vacunación entre la población susceptible<sup>13,46</sup>. Si esta tendencia persiste, debemos considerar que cada vez más personas podrían estar en riesgo de progresar hacia una COVID-19 grave. Además, la evidencia en la literatura sugiere que la eficacia de la vacuna puede disminuir con el tiempo, lo que podría llevar a una reevaluación de lo que se considera una pauta de vacunación completa a medida que se publiquen nuevos estudios<sup>47</sup>. Por último, en relación al estado vacunal, se ha observado que, en pacientes inmunosuprimidos, como aquellos tratados con anticuerpos anti-CD20 o en diálisis, la respuesta a la vacuna puede ser deficiente<sup>48</sup>. Por lo tanto, es esencial adoptar un enfoque más proactivo en estos casos al considerar el tratamiento antiviral como una medida crucial<sup>49</sup>.

**Tabla 1.** Factores de riesgo de progresión de la COVID-19

<b>Enfermedad renal crónica:</b> pacientes con tasa de filtración glomerular inferior a 60 ml/min.
<b>Enfermedad hepática crónica:</b> pacientes con una clasificación en la escala de Child-Pugh para gravedad de la enfermedad hepática de clase B o C (enfermedad hepática descompensada).
<b>Enfermedad neurológica crónica:</b> esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, miastenia gravis, enfermedad de Huntington.
<b>Enfermedades cardiovasculares, definidas como antecedentes de cualquiera de los siguientes:</b> infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, angina de pecho con nitroglicerina prescrita, injertos de revascularización coronaria, intervención coronaria percutánea, endarterectomía carotídea y derivación aórtica.
<b>Enfermedades cerebrovasculares:</b> ictus, accidente isquémico transitorio.
<b>Enfermedad pulmonar crónica:</b> EPOC de alto riesgo (FEV1 posbroncodilatación < 50 % o disnea (mMRC) de 2-4 o 2 o más exacerbaciones en el último año o 1 ingreso); asma con requerimiento de tratamiento diario.
<b>Otras enfermedades pulmonares susceptibles de trasplante pulmonar:</b> hipertensión pulmonar, enfermedades fibrosantes del pulmón, enfermedad pulmonar intersticial difusa, bronquiectasias. Diabetes con afectación de órgano diana.
Obesidad (IMC $\geq$ 35).
Bajo peso (IMC $\leq$ 18,5).
EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEV1: volumen espirado forzado en el primer segundo; IMC: índice de masa corporal; mMRC: escala de disnea modificada del <i>Medical Research Council</i> .



**Figura 3.** Algoritmo. eGRF: tasa de filtrado glomerular estimado; IR: insuficiencia renal.

### 6. ¿Cuáles son los antivirales para el tratamiento del paciente con enfermedad leve?

#### Recomendación

Se sugiere utilizar nirmatrelvir/ritonavir como primera opción de tratamiento, y recurrir a remdesivir como alternativa cuando el primero no pueda administrarse.

#### Justificación

Datos recientes obtenidos en práctica clínica habitual demuestran la efectividad de los fármacos antivirales en la prevención de la hospitalización, incluso con variantes como ómicron. Tanto remdesivir como nirmatrelvir/ritonavir han demostrado en un contexto de vida real efectividad cercanas a las encontradas en los ensayos pivotaes en la prevención de hospitalización o muerte: 99,2% para nirmatrelvir/ritonavir<sup>43</sup>. y 99,3% para remdesivir<sup>30</sup>. Resultados similares en la prevención de hospitalización o muerte se han descrito en un estudio llevado a cabo en Italia en donde 781 pacientes fueron tratados con sotrovimab, remdesivir, nirmatrelvir/ritonavir, o molnupiravir<sup>50</sup>. En la misma dirección señalan los resultados de un estudio llevado a cabo en 107 pacientes que fueron atendidos en el SUH y que recibieron remdesivir, en donde 3 pacientes (2,8%) fueron finalmente hospitalizados y no se reportó mortalidad<sup>51</sup>. En relación a nirmatrelvir/ritonavir, un reciente estudio retrospectivo llevado a cabo en 470 pacientes mostró que, de los 261 pacientes tratados con el fármaco, aumentaba significativamente

la eliminación viral comparada con la administración tardía o el placebo ( $p < 0,001$ )<sup>52</sup>. En la misma línea, un trabajo que analizó una cohorte de 177.545 pacientes, en la que 8.876 fueron tratados con nirmatrelvir/ritonavir, mostró una disminución de la tasa de hospitalización y de la mortalidad en dicho grupo comparado con el grupo que no había recibido el fármaco (2,1% frente a 3,7%), con una *odds ratio* (OR) de 0,56 (IC 95%: 0,47-0,67)<sup>6</sup>.

Nirmatrelvir/ritonavir se destaca en el tratamiento de la COVID-19 leve gracias a ser el único tratamiento antiviral disponible en formulación oral para estos pacientes<sup>43,44</sup>. A pesar de sus ventajas, nirmatrelvir/ritonavir no es idóneo para todos los pacientes ni situaciones. Su uso está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal y hepática grave y presenta interacciones farmacológicas que, aunque pueden guiarse mediante diversas herramientas (<https://www.covid19-druginteractions.org/checker>)<sup>53</sup>, no siempre son manejadas adecuadamente por todos los profesionales. Existen en este momento estudios que están evaluando la seguridad del empleo de nirmatrelvir/ritonavir en pacientes con insuficiencia renal grave, pero que aún no han conllevado una modificación en la ficha técnica del medicamento<sup>54</sup>. La polifarmacia en pacientes con múltiples comorbilidades aumenta los riesgos de interacciones con el ritonavir<sup>32</sup>. En tales casos, durante el tratamiento con nirmatrelvir/ritonavir, es fundamental ajustar, suspender o sustituir temporalmente ciertos medicamentos.

Otra barrera para el uso de nirmatrelvir/ritonavir es que, por norma general en la actualidad, el proceso de

# Avance online de artículo en prensa

validación de su prescripción debe ser realizado por FH. Este requerimiento, aunque garantiza seguridad, puede conllevar demoras si no hay disponibilidad continua de un especialista en FH, extendiéndose este periodo en ocasiones hasta 3 días, cuando el proceso tiene lugar durante el fin de semana.

Otro aspecto a tener en cuenta es la ventana terapéutica de nirmatrelvir/ritonavir, que es de 5 días desde el inicio de los síntomas<sup>44</sup>. Si se excede este plazo, remdesivir, con una ventana terapéutica de hasta 7 días<sup>43</sup>, se convierte en la opción preferente. Así pues, cuando las circunstancias citadas impiden el uso de nirmatrelvir/ritonavir, remdesivir es el tratamiento de elección.

Recientemente, se ha publicado evidencia científica que respalda el uso de remdesivir en pacientes con COVID-19 que presentan insuficiencia renal grave<sup>55</sup>, incluso en aquellos sometidos a tratamientos de diálisis<sup>56</sup>, y en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave<sup>57</sup>, lo que ha llevado a la modificación de su ficha técnica para autorizar su uso en estas circunstancias. Sin embargo, dado que se trata de un medicamento suministrado por vía intravenosa, para que su aplicación en este perfil de pacientes que no requieren hospitalización sea efectiva, es imprescindible establecer un circuito de administración bien definido, garantizando una transición efectiva entre tratamientos conforme a las circunstancias del paciente.

## 7. Circuitos de tratamiento para el paciente con enfermedad leve

### Recomendación

Todos los centros hospitalarios deben tener contemplado un circuito para la administración de remdesivir durante 3 días sin necesidad de ingreso, siendo lo óptimo que reciban la primera dosis en el SUH y las 2 siguientes en hospital de día específico para pacientes con COVID-19 o en hospitalización domiciliaria, en función de las características del paciente.

### Justificación

Con respecto al tratamiento con remdesivir, se ha observado una notable disparidad en su circuito de administración en los diferentes hospitales, basada en las respuestas de los participantes. Sin embargo, existe un objetivo común, que permite tanto la rápida prescripción del tratamiento como la no hospitalización del paciente. Existen experiencias detectadas en que las dosis repetidas eran efectuadas también en el propio SUH. Sin embargo, esto implica estar dotado de un protocolo y unas infraestructuras de aislamiento no disponibles en todos los hospitales, por lo que no es la opción más recomendable. El circuito recomendado es el inicio del tratamiento con remdesivir en el SUH, y las siguientes dosis debieran administrarse en un entorno distinto a urgencias, bien en el hospital (hospital de día específico) o a través de la hospitalización a domicilio (HADO).

El desplazamiento de pacientes con COVID-19 entre diferentes servicios, hospitales o en el propio transporte

público para acudir a una cita médica presenta un riesgo añadido de propagación del virus que debe ser minimizado. En este contexto, la HADO otorga una ventaja clara y podría proponerse como primera opción siempre que exista la disponibilidad. En cualquier caso, es imperativo tener un circuito bien definido y optimizado que permita la administración de remdesivir de manera efectiva, sin comprometer la seguridad del paciente, del personal sanitario y del resto de usuarios del centro sanitario. Además, este circuito idealmente debería estar disponible para la derivación de pacientes desde atención primaria no candidatos a recibir nirmatrelvir/ritonavir.

Con respecto a nirmatrelvir/ritonavir, dada su administración oral, su circuito de tratamiento es más sencillo. Debe ser suministrado el tratamiento necesario en su totalidad desde el SUH, con instrucciones para el paciente y cuidadores para su cumplimiento.

Resulta fundamental recalcar que el momento oportuno para tratar a los pacientes que se presentan en el SUH con COVID-19 leve es el más precoz posible y preferentemente cuando se encuentran en buen estado de salud. Esta afirmación encuentra soporte en diversos estudios realizados tanto con nirmatrelvir/ritonavir<sup>52</sup> como con remdesivir<sup>58</sup>, que muestran un mejor pronóstico asociado al inicio temprano del tratamiento.

## 8. En pacientes que requieren hospitalización, ¿dónde y cuándo comenzar el tratamiento antiviral?

### Recomendación

El tratamiento antiviral ante pacientes graves que requieren ingreso hospitalario debe comenzar con la mayor celeridad, como en cualquier otra enfermedad, en el propio SUH.

### Justificación

El tratamiento oportuno de enfermedades infecciosas, como la COVID-19, es esencial para optimizar el pronóstico y mejorar los resultados clínicos en los pacientes. Existe numerosa evidencia de que el tratamiento precoz en enfermedades infecciosas graves mejora el pronóstico del paciente, por lo que su inicio no debe retrasarse hasta que el paciente esté hospitalizado. Esta enfermedad, en su manifestación más grave, puede llevar a complicaciones y, en los peores casos, a la muerte. Los datos recientes proporcionados por el Ministerio de Sanidad<sup>59</sup>, junto con investigaciones internacionales<sup>11</sup>, indican que las tasas de mortalidad en pacientes ingresados por COVID-19 siguen siendo significativas. Por lo tanto, en base a estas evidencias y con la intención de garantizar los mejores desenlaces clínicos, un tratamiento precoz es altamente recomendable. Apoyando este criterio se encuentra el hecho de que de forma rutinaria los tratamientos de las enfermedades diagnosticadas en urgencias se comienzan en el mismo servicio, y no existe justificación clínica para que esto sea distinto para la COVID-19.

# Avance online de artículo en prensa

## 9. ¿Qué pacientes hospitalizados con COVID-19 deben recibir tratamiento?

### Recomendación

Deben ser tratados los pacientes con enfermedad estereotípica o ante la presencia de una descompensación de enfermedad crónica, ya sea respiratoria o cardiorrespiratoria, desencadenada por la infección por SARS-CoV-2. También deben recibir tratamiento antiviral aquellos pacientes de riesgo con enfermedad leve y sintomáticos que ingresan por motivos distintos a COVID-19 y que tienen riesgo de progresión a enfermedad grave.

### Justificación

Esta recomendación se basa en los diversos estudios realizados hasta la fecha, que incluyen un ensayo clínico<sup>60</sup>, y diversos estudios que han presentado datos de práctica clínica habitual. En total, estos estudios implican datos de 85.276 pacientes, de los cuales 52.726 han sido tratados con remdesivir<sup>7,61,62</sup>. Estos estudios han demostrado que remdesivir puede acortar el tiempo de recuperación en adultos hospitalizados con COVID-19<sup>60</sup>, disminuir la progresión a necesidad de ventilación con una razón de riesgo (RR) de 0,84 (IC 95%: 0,75-0,93;  $p = 0,001$ )<sup>7</sup> y mejorar la supervivencia con una RR de 0,91 (IC 95%: 0,82-1,02;  $p = 0,12$ )<sup>7,60</sup>, de manera que a los 14 días se obtiene un HR de 0,70 (IC 95%: 0,62-0,78) y a 28 días un HR de 0,75 (IC 95%: 0,68-0,83)<sup>62</sup>.

## 10. ¿Cuál es el antiviral de elección para los pacientes candidatos a tratamiento que ingresan en el hospital?

### Recomendación

El tratamiento recomendado en pacientes con ingreso hospitalario es remdesivir.

### Justificación

En este escenario, paciente con COVID-19 que requiere hospitalización, remdesivir es el único fármaco que cuenta con estudios sólidos y específicos relacionados con su aplicación en pacientes hospitalizados debido al COVID 19, tanto en el contexto de ensayos clínicos<sup>60</sup>, como en estudios con datos de práctica clínica real<sup>7,61,62</sup>. Futuros estudios podrían servir para ampliar el arsenal terapéutico en estas situaciones clínicas, pero en el momento de presentación de este documento remdesivir es el tratamiento recomendado para pacientes que necesitan ingreso hospitalario debido a COVID-19.

### Conclusiones

El tratamiento frente al COVID-19 ha ido evolucionando progresivamente desde la instauración de la pandemia, pero está más estandarizado en la actualidad. La enfermedad presenta en general una buena evolución clínica. Sin embargo, existen grupos de riesgo hacia una evolución a muerte u hospitalización que

deben ser identificados durante su atención en urgencias para la prescripción de tratamiento antiviral.

Para el paciente con enfermedad leve de alto riesgo de progresión, existen antivirales altamente eficaces que se están usando en la práctica clínica habitual, nirmatrelvir/ritonavir y remdesivir. Ambos han demostrado eficacia para disminuir el riesgo de progresión<sup>6,8,29-31,50,51</sup>. La selección del paciente candidato a ser tratado depende del estado vacunal, la edad, la situación de inmunosupresión y el acúmulo de comorbilidades<sup>61,63</sup>. En este escenario, por su condición de tratamiento oral y por su seguridad, el nirmatrelvir/ritonavir se sitúa como primera opción. Sin embargo, puede presentar interacciones medicamentosas con otros fármacos o estar contraindicado por presentar el paciente insuficiencia renal o hepática y tiene una ventana terapéutica más estrecha que remdesivir. En este caso, el paciente debe ser tratado con remdesivir.

El segundo escenario es el paciente con COVID grave, definido como aquel que presenta insuficiencia respiratoria o que requiere ingreso hospitalario. En este escenario, remdesivir es el único que cuenta con ensayos clínicos aleatorizados que muestran su eficacia para reducir la mortalidad en esta población, especialmente si se administra precozmente desde el inicio de la sintomatología<sup>7,62</sup>.

Las recomendaciones finales se resumen en la Tabla 2. Este trabajo, aunque ha sido realizado por un amplio grupo de expertos urgenciólogos que desarrollan su actividad profesional en 4 comunidades autónomas con distintos modelos asistenciales y de hospitales de distinto nivel asistencial, no puede evitar que, al tratarse de una opinión de expertos, su selección puede presentar un sesgo motivacional a participar en el estudio.

**Conflicto de intereses:** JGC ha recibido honorarios y financiación para programas de formación continuada por parte de Pfizer, Gilead, MSD y GlaxoSmithKline. CRL ha recibido honorarios por conferencias de Pfizer y Gilead y financiación para la asistencia a congresos por parte de Gilead. El resto de autores declara no tener conflictos de interés.

**Financiación:** Este proyecto ha sido financiado por Gilead. Sin embargo, se trató de una colaboración no condicionada, por lo que no ha intervenido en el diseño, recogida de datos, análisis de éstos ni en la redacción o revisión del manuscrito.

**Responsabilidades éticas:** Todos los autores han confirmado el mantenimiento de la confidencialidad y respeto de los derechos de los pacientes en el documento de responsabilidades del autor, acuerdo de publicación y cesión de derechos a EMERGENCIAS.

**Artículo no encargado por el Comité Editorial y con revisión externa por pares.**

**Agradecimientos:** Los autores quieren agradecer a Antonio Javier-Torres, PhD de Medical Statistics Consulting (MSC, Valencia), por su colaboración en la recogida de datos de las reuniones y en la redacción del manuscrito de acuerdo con el código de buenas prácticas en publicaciones (GPP3).

### Adenda

**Miembros del estudio que han participado en las reuniones.** En Andalucía: Manuel Aguilera Peña, Hospital de Montilla; Natalia Alonso Ortega, Hospital Santa Ana; Rafael Calvo Rodríguez, Hospital Universitario Reina Sofía; Rafael Canto Neguillo, Hospital de Alta Resolución Sierra Norte; María Paz Carmona, Hospital Universitario Virgen de las Nieves; José Cobo, Hospital Universitario de Jaén; Fernando Cuenca, Hospital la Merced; Mónica Dormido, Hospital Universitario de Jerez de la Frontera; An-



# Avance online de artículo en prensa

**Tabla 2.** Recomendaciones finales del documento

1. ¿Cómo afrontar las barreras para la administración de antiviral en pacientes con enfermedad leve?	Resulta preciso establecer estrategias formativas para el personal médico de urgencias para explicar de manera clara quiénes son los pacientes susceptibles para recibir tratamiento antiviral y los beneficios esperables de ello en términos de mortalidad y reducción de la necesidad de ingreso. Esto implica realizar una estratificación de riesgo de mala evolución en los pacientes para la detección de aquellos subsidiarios de realizar el diagnóstico microbiológico y tomar la decisión terapéutica, así como establecer circuitos de tratamiento adecuados para el paciente en régimen ambulatorio.
2. ¿Cómo mejorar el grado de adherencia en urgencias a las guías de práctica clínica habitual sobre la utilización de antivirales actualmente vigentes?	Es fundamental mantener la estabilidad en las guías clínicas, sin cambios frecuentes, y que el facultativo conozca tanto su contenido como en su interpretación.
3. ¿Cómo abordar la heterogeneidad o asegurar la equidad terapéutica?	Es fundamental brindar formación adecuada, combatir la fatiga provocada por el COVID-19 del personal sanitario e insistir en la responsabilidad de estos profesionales para ofrecer a los pacientes una medicina basada en la evidencia.
4. ¿Cómo identificar en urgencias a los pacientes candidatos a tratamiento antiviral?	Para la detección de los pacientes candidatos a tratamiento se hace necesaria la implementación de sistemas de alertas automatizados. Además, es esencial fortalecer la formación de los profesionales del SUH y simplificar los protocolos de toma de decisiones.
5. ¿Qué pacientes con enfermedad leve deben recibir tratamiento antiviral?	Aquellos susceptibles al progreso de la enfermedad, que tienen diversos perfiles: pacientes inmunodeprimidos, de edad avanzada, que acumulan comorbilidades o con estado vacunal incompleto.
6. ¿Cuáles son los antivirales para el tratamiento del paciente con enfermedad leve?	Se sugiere nirmatrelvir/ritonavir como primera opción de tratamiento, recurriendo a remdesivir como alternativa cuando el primero no pueda administrarse.
7. Circuitos de tratamiento para el paciente con enfermedad leve	Todos los centros hospitalarios deben tener contemplado un circuito para la administración de remdesivir durante 3 días sin necesidad de ingreso, y lo óptimo es que reciban la primera dosis en el SUH y las 2 siguientes en hospital de día específico para pacientes con COVID-19 o en hospitalización domiciliaria.
8. En pacientes que requieren hospitalización, ¿dónde y cuándo comenzar el tratamiento antiviral?	El tratamiento antiviral ante pacientes graves que requieren ingreso hospitalario debe comenzar con la mayor celeridad, como en cualquier otra patología, en el propio SUH.
9. ¿Qué pacientes hospitalizados con COVID-19 deben recibir tratamiento?	Deben ser tratados los pacientes con enfermedad estereotípica o ante la presencia de una descompensación de enfermedad crónica, ya sea respiratoria o cardiorrespiratoria desencadenada por la infección por SARS-CoV-2. También deben recibir tratamiento antiviral aquellos pacientes de riesgo con enfermedad leve y sintomáticos que ingresan por motivos distintos a COVID-19 y que tienen riesgo de progresión a enfermedad grave.
10. ¿Cuál es el antiviral de elección para los pacientes candidatos a tratamiento que ingresan en el hospital?	El tratamiento recomendado en pacientes con ingreso hospitalario es remdesivir.

SUH: servicio urgencias hospitalario.

tonio Duarte Carazo, Hospital Universitario Torrecárdenas; José Julio Egido, Hospital Universitario Puerto Real; César Fernández, Hospital Universitario de Jaén; Eva Fragüero, Hospital Regional Universitario de Málaga; María Gábor López, Hospital Universitario Poniente; Rafael Gallardo, Hospital Universitario San Agustín; José Alberto García, Hospital Alto Guadalquivir; José Luis García Garmendia, Hospital San Juan de Dios del Aljarafe; Rocío Gil Alcaraz, Hospital Punta de Europa; Manuel Girona, Hospital de Baza; Tamara Gómez, Hospital de la Línea de la Concepción; Eissa Jaloud Saavedra, Hospital Universitario Infanta Elena; Marta Jiménez Parra, Hospital Universitario Virgen de la Victoria; Juan José Julia, Hospital Universitario Puerta del Mar; Elisa Lopera, Hospital Valle de los Pedroches; Salvador Mangas, Hospital Santa Ana; María José Marchena González, Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez; Salvador Maroto Marín, Hospital Universitario Poniente; Rogelio Molina Ruano, Hospital Universitario San Cecilio; Isabel Morales Barroso, Hospital Universitario Virgen Macarena; Carmen Navarro Bustos, Hospital Universitario Virgen Macarena; Ede-lia Parejo, Hospital San Juan de la Cruz; Joaquín Peláez Cherino, Hospital Costa del Sol; Sol Puertolas, Hospital Universitario Virgen de Valme; Amelia Rio Ramos, Hospital de Huerca Overa de Almería; María Jesús Salas, Hospital San Juan de la Cruz; María Teresa Serrato, Hospital la Serranía; Alfredo Simón, Hospital de Antequera; Coral Suero Méndez, Hospital de la Axarquía; En Cataluña: Anna Coll, Hospital d'Olot i Comarcal de la Garrotxa; Jordi Company, Pius Hospital De Valls; Clara Gris, Hospital Residencia Sant Camil; Alexis Guzmán, Hospital Universitari Joan XXIII; Cristina Herranz, Hospital de Viladecans; Ferran Llopis, Hospital Universitari de Bellvitge; Andrés Martínez, Hospital Parc Taulí; Nuria Pomares, Hospital Universitari Mollet; Domingo Sanfiel, Hospital Santa Caterina; Anna Serrabou, Hospital de Sant Joan Despí; Julianna Villa, Hospital Universitari Sagrat Cor; En la Comunidad de Madrid: Virginia Álvarez, Hospital Universitario de Getafe; Esther Álvarez Rodríguez, Hospital Universitario Severo Ochoa; Sixto Aranda Sánchez, Hospital del Sureste; Carlos Bibiano, Hospital Universitario Infanta Leonor; Rosa Capilla, Hospital Universitario Puerta de Hierro; Helena de la Torre Martí, Hospital Universitario Puerta de Hierro; Carmen del Arco, Hospital Universitario La Princesa; Gema Delgado Cárdenas, Hospital Universitario de Fuenlabrada; Fátima Fernández Salgado,

Hospital Universitario de Móstoles; Sara Gayoso, Hospital Comarcal del Escorial; Alejandro Martín Quirós, Hospital Universitario de la Paz; Roberto Penedo Alonso, Hospital Universitario Ramón y Cajal; Luis Pérez Ordoño, Hospital Universitario 12 de Octubre; Martín Ruiz Grinspan, Hospital Universitario del Henares; Octavio José Salmerón Béliz, Hospital Universitario de Alcorcón; Esther Gallardo García, Hospital Universitario Gregorio Marañón; En la Comunidad Valenciana: Antonio Barceló, Hospital de Denia Marina Salud; María José Cantó, Hospital Universitari Arnau de Vilanova; María Ángeles Carbonell, Hospital General Universitari de Elda; Elena Díaz, Hospital Universitari Sant Joan d'Alacant; Antonio García Buigues, Hospital Marina Baixa; Federico Guerrero, Hospital General Universitari de Castelló; María Luisa López, Hospital Universitari Doctor Peset; Javier Millán, Hospital Universitari i Politècnic La Fe; José Noceda, Hospital Clínico Universitari de Valencia; Francisco Pérez, Hospital de Sagunto; Carles Pérez, Hospital Lluís Alcanyis de Xàtiva; Ricardo Rubini, Hospital General de Valencia; Francisco Salvador, Hospital Francesc de Borja; Daniel Sánchez, Hospital Universitari de la Ribera.

## Bibliografía

- 1 Performing General Surgery Emergencies Safely during COVID-19 Outbreak. *Signa Vitae*. 2021;17:20-5.
- 2 Koelle K, Martin MA, Antia R, Lopman B, Dean NE. The changing epidemiology of SARS-CoV-2. *Science*. 2022;375:1116-21.
- 3 Filip R, Gheorghita Puscaselu R, Anchidin-Norocel L, Dimian M, Savage WK. Global Challenges to Public Health Care Systems during the COVID-19 Pandemic: A Review of Pandemic Measures and Problems. *J Pers Med*. 2022;12:1295.
- 4 Agrawal U, Bedston S, McCowan C, Oke J, Patterson L, Robertson C, et al. Severe COVID-19 outcomes after full vaccination of primary schedule and initial boosters: pooled analysis of national prospective cohort studies of 30 million individuals in England, Northern Ireland, Scotland, and Wales. *Lancet*. 2022;400:1305-20.

# Avance online de artículo en prensa

- 5 Ghazy RM, Ashmawy R, Hamdy NA, Elhadi YAM, Reyad OA, Elmalawany D, et al. Efficacy and Effectiveness of SARS-CoV-2 Vaccines: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Vaccines (Basel)*. 2022;10:350.
- 6 Schwartz KL, Wang J, Tadrus M, Langford BJ, Daneman N, Leung V, et al. Population-based evaluation of the effectiveness of nirmatrelvir-ritonavir for reducing hospital admissions and mortality from COVID-19. *CMAJ*. 2023;195:E220-E6.
- 7 Consortium WHOIST. Remdesivir and three other drugs for hospitalized patients with COVID-19: final results of the WHO Solidarity randomised trial and updated meta-analyses. *Lancet*. 2022;399:1941-53.
- 8 Shah MM, Joyce B, Plumb ID, Sahakian S, Feldstein LR, Barkley E, et al. Paxlovid associated with decreased hospitalization rate among adults with COVID-19 - United States, April-September 2022. *Am J Transplant*. 2023;23:150-5.
- 9 Are EB, Song Y, Stockdale JE, Tupper P, Colijn C. COVID-19 endgame: From pandemic to endemic? Vaccination, reopening and evolution in low- and high-vaccinated populations. *J Theor Biol*. 2023;559:111368.
- 10 Xie Y, Choi T, Al-Aly Z. Risk of Death in Patients Hospitalized for COVID-19 vs Seasonal Influenza in Fall-Winter 2022-2023. *JAMA*. 2023;329:1697-9.
- 11 Portmann L, de Kraker MEA, Frohlich G, Thiabaud A, Roelens M, Schreiber PW, et al. Hospital Outcomes of Community-Acquired SARS-CoV-2 Omicron Variant Infection Compared With Influenza Infection in Switzerland. *JAMA Netw Open*. 2023;6:e2255599.
- 12 Domaradzki J, Walkowiak MP, Walkowiak D. Are We Facing a Tsunami of Vaccine Hesitancy or Outdated Pandemic Policy in Times of Omicron? Analyzing Changes of COVID-19 Vaccination Trends in Poland. *Vaccines (Basel)*. 2023;11:1065.
- 13 Falcon M, Rodriguez-Blazquez C, Romay-Barja M, Ayala A, Burgos A, De Tena-Davila MJ, et al. COVID-19 vaccine hesitancy in Spain and associated factors. *Front Public Health*. 2023;11:1129079.
- 14 Ministerio de S. Gestión integral de la vacunación COVID-19, informe 15/12/23; (Consultado 11 Febrero 2024). Disponible en: [https://www.sanidad.gob.es/areas/alertasEmergenciasSanitarias/alertasActuales/nCov/documentos/Informe\\_GIV\\_comunicacion\\_20230630.pdf](https://www.sanidad.gob.es/areas/alertasEmergenciasSanitarias/alertasActuales/nCov/documentos/Informe_GIV_comunicacion_20230630.pdf).
- 15 Ministerio de S. Informe 180. Situación COVID-19 en España. Junio 2023. 2023; (Consultada 11 Febrero 2024). Disponible en: <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/INFORMES/Informes%20COVID-19/INFORMES%20COVID-19%202023/Informe%20n%C2%BA%20180%20Situaci%C3%B3n%20actual%20de%20COVID-19%20en%20Espa%C3%B1a%20a%2016%20de%20junio%20de%202023.pdf>.
- 16 Mosadeghrad AM. Factors influencing healthcare service quality. *Int J Health Policy Manag*. 2014;3:77-89.
- 17 Barth JH, Misra S, Aakre KM, Langlois MR, Watine J, Twomey PJ, et al. Why are clinical practice guidelines not followed? *Clin Chem Lab Med*. 2016;54:1133-9.
- 18 Farmer ECW, Seaton RA. Recent innovations and new applications of outpatient parenteral antimicrobial therapy. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2021;19:55-64.
- 19 Vegivinti CTR, Evanson KW, Lyons H, Akosman I, Barrett A, Hardy N, et al. Efficacy of antiviral therapies for COVID-19: a systematic review of randomized controlled trials. *BMC Infect Dis*. 2022;22:107.
- 20 Palacios AJ. La cohesión del Sistema Nacional de Salud: situación actual y expectativas. *Revista de administración sanitaria siglo XXI*. 2007;5:439-49.
- 21 Nguyen KQ, Nguyen LMA, Taylor-Robinson AW. Global "fluization" of COVID-19: A perspective from Vietnam. *Front Public Health*. 2022;10:987467.
- 22 BOE. Orden SND/726/2023, de 4 de julio, por la que se publica el Acuerdo del Consejo de Ministros de 4 de julio de 2023, por el que se declara la finalización de la situación de crisis sanitaria ocasionada por la COVID-19. 2023; (Consultado 11 Febrero 2024). Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2023-15552>.
- 23 ISCIII. Vigilancia centinela de infección respiratoria aguda. (Consultado 11 Febrero 2024). Disponible en: <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Paginas/VIGILANCIA-CENTINELA-DE-INFECCION-RESPIRATORIA-AGUDA.aspx>.
- 24 Koullias E, Fragkiadakis G, Papavdi M, Manousopoulou G, Karamani T, Avgoustou H, et al. Long-Term Effect on Health-Related Quality of Life in Patients With COVID-19 Requiring Hospitalization Compared to Non-hospitalized COVID-19 Patients and Healthy Controls. *Cureus*. 2022;14:e31342.
- 25 Kortebein P, Symons TB, Ferrando A, Paddon-Jones D, Ronsen O, Protas E, et al. Functional impact of 10 days of bed rest in healthy older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2008;63:1076-81.
- 26 Ochiai GS, de Godoy CG, Silva E, de Oliveira DB, da Silva EM, Viana BOC, et al. Functional impact on adults and older people after hospitalization by Covid-19. *Physiother Res Int*. 2023;28:e1983.
- 27 Feng X, Liu Z, He X, Wang X, Yuan C, Huang L, et al. Risk of Malnutrition in Hospitalized COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2022;14:5267.
- 28 Levy D, Giannini M, Oulehri W, Riou M, Marcot C, Pizzimenti M, et al. Long Term Follow-Up of Sarcopenia and Malnutrition after Hospitalization for COVID-19 in Conventional or Intensive Care Units. *Nutrients*. 2022;14:912.
- 29 Arbel R, Wolff Sagy Y, Hoshen M, Battat E, Lavie G, Sergienko R, et al. Nirmatrelvir Use and Severe Covid-19 Outcomes during the Omicron Surge. *N Engl J Med*. 2022;387:790-8.
- 30 Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, Mera J, Webb BJ, Perez G, et al. Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. *N Engl J Med*. 2022;386:305-15.
- 31 Basoulis D, Tsakanikas A, Gkoufa A, Bitsani A, Karamanakos G, Mastrogianni E, et al. Effectiveness of Oral Nirmatrelvir/Ritonavir vs. Intravenous Three-Day Remdesivir in Preventing Progression to Severe COVID-19: A Single-Center, Prospective, Comparative, Real-Life Study. *Viruses*. 2023;15:1515.
- 32 Marzolini C, Kuritzkes DR, Marra F, Boyle A, Gibbons S, Flexner C, et al. Recommendations for the management of drug-drug interactions between the COVID-19 antiviral nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid) and comedications. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2022;112:1191-200.
- 33 Azanza JR, Mensa J, Gonzalez Del Castillo J, Linares Rufo M, Molero JM, Madero Valle N, et al. Interactions listed in the Paxlovid fact sheet, classified according to risks, pharmacological groups, and consequences. *Rev Esp Quimioter*. 2022;35:357-61.
- 34 Ali M, Salehnejad R, Mansur M. Hospital heterogeneity: what drives the quality of health care. *The European Journal of Health Economics*. 2018;19:385-408.
- 35 Estella A, Garnacho-Montero J. From empiricism to scientific evidence in antiviral treatment in severe cases of coronavirus infection in times of epidemic. *Med Intensiva (Engl Ed)*. 2020;44:509-12.
- 36 Araja D, Berkis U, Murovska M. COVID-19 Pandemic-Revealed Consistencies and Inconsistencies in Healthcare: A Medical and Organizational View. *Healthcare*. 2022;10:1018.
- 37 Williams JS, Walker RJ, Egede LE. Achieving Equity in an Evolving Healthcare System: Opportunities and Challenges. *Am J Med Sci*. 2016;351:33-43.
- 38 Puyol Á. Ética, equidad y determinantes sociales de la salud. *Gaceta Sanitaria*. 2012;26:178-81.
- 39 Leo CG, Sabina S, Tumolo MR, Bodini A, Ponzini G, Sabato E, et al. Burnout among healthcare workers in the COVID 19 era: a review of the existing literature. *Front Public Health*. 2021;9:750529.
- 40 Candel FJ, Barreiro P, Salavert M, Cabello A, Fernandez-Ruiz M, Perez-Segura P, et al. Expert Consensus: Main Risk Factors for Poor Prognosis in COVID-19 and the Implications for Targeted Measures against SARS-CoV-2. *Viruses*. 2023;15:1449.
- 41 Hippisley-Cox J, Coupland CA, Mehta N, Keogh RH, Diaz-Ordaz K, Khunti K, et al. Risk prediction of covid-19 related death and hospital admission in adults after covid-19 vaccination: national prospective cohort study. *BMJ*. 2021;374:n2244.
- 42 Vo AD, La J, Wu JT, Strymish JM, Ronan M, Brophy M, et al. Factors Associated With Severe COVID-19 Among Vaccinated Adults Treated in US Veterans Affairs Hospitals. *JAMA Netw Open*. 2022;5:e2240037.
- 43 Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, Abreu P, Bao W, Wisemandle W, et al. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med*. 2022;386:1397-408.
- 44 WHO. Pneumonia of unknown cause - China. 2020. (Consultado 11 Febrero 2024). Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2020-DON229>.
- 45 Sanitarios AEdMyP. Criterios para valorar la administración de las nuevas alternativas terapéuticas antivirales frente a la infección por SARS-CoV-2. 2023; (Consultado 11 Febrero 2024). Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/acceso-a-medicamentos-en-situaciones-especiales/criterios-para-valorar-la-administracion-de-las-nuevas-alternativas-terapeuticas-antivirales-frente-a-la-infeccion-por-sars-cov-2/?lang=en>.
- 46 Walkowiak MP, Domaradzki J, Walkowiak D. Are We Facing a Tsunami of Vaccine Hesitancy or Outdated Pandemic Policy in Times of Omicron? Analyzing Changes of COVID-19 Vaccination Trends in Poland. *Vaccines (Basel)*. 2023;11:1065.
- 47 Feikin DR, Higdon MM, Abu-Raddad LJ, Andrews N, Araos R, Goldberg Y, et al. Duration of effectiveness of vaccines against SARS-CoV-2 infection and COVID-19 disease: results of a systematic review and meta-regression. *Lancet*. 2022;399:924-44.
- 48 Cho K, Park S, Kim EY, Koyanagi A, Jacob L, Yon DK, et al. Immunogenicity of COVID-19 vaccines in patients with diverse health conditions: A comprehensive systematic review. *J Med Virol*. 2022;94:4144-55.

# Avance online de artículo en prensa

- 49 Herrera S, Aguado JM, Candel FJ, Cordero E, Dominguez-Gil B, Fernandez-Ruiz M, et al. Executive summary of the consensus statement of the group for the study of infection in transplantation and other immunocompromised host (GESITRA-IC) of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC) on the treatment of SARS-CoV-2 infection in solid organ transplant recipients. *Transplant Rev (Orlando)*. 2023;37:100788.
- 50 Manciuilli T, Spinicci M, Rossetti B, Antonello RM, Lagi F, Barbiero A, et al. Safety and Efficacy of Outpatient Treatments for COVID-19: Real-Life Data from a Regionwide Cohort of High-Risk Patients in Tuscany, Italy (the FEDERATE Cohort). *Viruses*. 2023;15:438.
- 51 Kintrilis N, Galinos I. Outpatient Intravenous Remdesivir to Prevent Progression to Severe COVID-19: An Observational Study from a Greek Hospital. *Recent Adv Antiinfect Drug Discov*. 2023;18.
- 52 Wang Y, Zhao D, Liu X, Chen X, Xiao W, Feng L. Early administration of Paxlovid reduces the viral elimination time in patients infected with SARS-CoV-2 Omicron variants. *J Med Virol*. 2023;95:e28443.
- 53 Liverpool Uo. COVID-19 Drug Interactions. (Consultado 11 Febrero 2024). Disponible en: <https://www.covid19-druginteractions.org/checker>.
- 54 Chan GCK, Lui GCY, Wong CNS, Yip SST, Li TCM, Cheung CSK, et al. Safety Profile and Clinical and Virological Outcomes of Nirmatrelvir-Ritonavir Treatment in Patients With Advanced Chronic Kidney Disease and Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis*. 2023;77:1406-12.
- 55 Stancampiano F, Jhavar N, Alsafi W, Valery J, Harris DM, Kempaiah P, et al. Use of remdesivir for COVID-19 pneumonia in patients with advanced kidney disease: A retrospective multicenter study. *Clin Infect Pract*. 2022;16:100207.
- 56 Kikuchi K, Nangaku M, Ryuzaki M, Yamakawa T, Yoshihiro O, Hanafusa N, et al. Survival and predictive factors in dialysis patients with COVID-19 in Japan: a nationwide cohort study. *Ren Replace Ther*. 2021;7:59.
- 57 Ficha Técnica de Veklury® (remdesivir). (Consultado 11 Febrero 2024). Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtm/ft/1201459001/FT\\_1201459001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtm/ft/1201459001/FT_1201459001.html)
- 58 Alonso-Navarro R, Ramírez M, Masiá M, Paredes R, Montejano R, Povar-Echevarria M, et al. Time from symptoms onset to remdesivir is associated with the risk of ICU admission: a multicentric analyses. *BMC Infect Dis*. 2023;23:286.
- 59 de Diego Castell MdC, López EG, González JG, Gregori JAÁ, Moriano AM, Álvarez JJC. Factores asociados al riesgo de hospitalización y muerte relacionados con la infección por SARS-CoV-2. *Rev Esp Salud Publica*. 2023;97:e202306046.
- 60 Gillenwater S, Rahaghi F, Hadeh A. Remdesivir for the treatment of Covid-19-preliminary report. *N Engl J Med*. 2020;383:992.
- 61 Mozaffari E, Chandak A, Zhang Z, Liang S, Thrun M, Gottlieb RL, et al. Remdesivir Treatment in Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Comparative Analysis of In-hospital All-cause Mortality in a Large Multicenter Observational Cohort. *Clin Infect Dis*. 2022;75:e450-e8.
- 62 Mozaffari E, Chandak A, Gottlieb RL, Chima-Melton C, Read SH, Jiang H, et al. Remdesivir Reduced Mortality in Immunocompromised Patients Hospitalized for COVID-19 Across Variant Waves: Findings From Routine Clinical Practice. *Clin Infect Dis*. 2023;77:1626-34.
- 63 Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med*. 2020;383:1813-26.
- 64 European Centre for Disease P, Control. Data on testing for COVID-19 by week and country. 2023 [updated 2023-11-17]. (Consultado 11 Febrero 2024). Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/covid-19-testing>.

Avance online de artículo en prensa