

ORIGINAL

Uso de antivirales para el tratamiento de la COVID-19 leve-moderada y seguimiento de las recomendaciones oficiales en los servicios de urgencias hospitalarios españoles

Cristóbal M. Rodríguez-Leal¹⁻³, Juan González del Castillo⁴, Pere Llorens⁵, David Oteo Mata⁴, Belén Morales Franco⁶, Diana Moya Olmeda⁷, Elizabeth Ortiz García⁸, Octavio José Salmerón Béliz⁹, Anna Pons Frigola¹⁰, Rigoberto Jesús del Rio Navarro¹¹, Hugo Martínez Faya¹², Francisco Román⁵, Beatriz Valle Borrego¹³, Alejandro Martín-Quirós¹⁴, Enrique Villena García del Real¹⁵, Ivana Verónica Tavasci López¹⁶, María Teresa Sánchez Moreno¹⁷, Sara Gayoso Martín¹⁸, Martín Sebastián Ruiz Grinspan³, Teresa Pérez Pérez^{2,19,*}, Rosario Susi García^{2,19,*}, en nombre del grupo de estudio COVID CODE SPAIN

Objetivos. Analizar el uso de los antivirales frente a la COVID-19 leve-moderada en los servicios de urgencias hospitalarios (SUH) españoles, la incidencia de pérdida de oportunidad en su prescripción y factores asociados.

Método. Se realizó un estudio transversal retrospectivo en 16 SUH españoles. Se recogieron pacientes adultos con COVID-19 leve-moderado sintomático confirmado en los primeros 7 días de síntomas, con factores de riesgo de progresión, decisión de manejo ambulatorio y atendidos durante los primeros 8 meses de 2022. Se estimó la incidencia de pérdida de oportunidad y factores asociados mediante metodología bayesiana asumiendo distribuciones de probabilidad *a priori* no informativas.

Resultados. La incidencia global de pérdida de oportunidad fue del 33,5% (intervalo de probabilidad al 95% –IP 95%–, 31,7-35,3), la cual osciló entre centros desde el 17,8% hasta el 50,6%. La edad (*odds ratio* ajustado –ORa– 1,021, IP 95% 1,013-1,029), una indicación más amplia respecto al primer periodo de referencia (ORa tercero 2,641, IP 95% 1,844-3,783; ORa cuarto 7,440, IP 95% 5,352-10,343; ORa quinto 17,743, IP 95% 10,821-29,105), la inmunosupresión (ORa 2,698, IP 95% 2,115-3,443) y un menor número de dosis de vacunas (no vacunado referencia; ORa 3 dosis 0,287, IP 95% 0,197-0,417; ORa 4 dosis 0,115, IP 95% 0,074-0,179) se asociaron con una mayor pérdida de oportunidad; en tanto que la obesidad (ORa 0,735, IP 95% 0,567-0,952) y la existencia de una vía clínica automatizada (ORa 0,287, IP 95% 0,114-0,721) se asociaron con una mayor prescripción.

Conclusiones. La incidencia de pérdida de oportunidad en el tratamiento del COVID-19 es elevada, afecta de forma heterogénea a los centros y lo hace de forma más intensa en los pacientes más vulnerables.

Palabras clave: COVID-19. Remdesivir. Nirmatrelvir. Molnupiravir. Sotrovimab. Servicio de urgencia hospitalario. Guías clínicas.

Antiviral prescription of mild to moderate COVID-19 and adherence to official recommendations in Spanish emergency departments

Objectives. To analyze the prescription of antiviral therapy for mild to moderate COVID-19 in Spanish emergency departments, the incidence of missed opportunities to prescribe, and associated factors.

Methods. Retrospective cross-sectional study in 16 hospital emergency departments. We collected data for adults with mild to moderate COVID-19 confirmed within 7 days of first symptoms. The patients studied were at risk for progression and were treated as outpatients during the first 8 months of 2022. We estimated the incidence of missed opportunities and evaluated associated factors with a Bayesian statistical approach assuming noninformative prior distributions.

Results. The overall incidence of missed opportunities to prescribe was 33.5% (95% probability interval [PI], 31.7%-35.3%). Incidences in the 16 hospitals ranged from 17.8% to 50.6%. Adjusted odds ratios (aORs) showed that factors

*Han contribuido de forma equivalente a este estudio y son autoras senior conjuntas.

Filiación de los autores:

¹Fundación para la Investigación e Innovación Biomédica del Hospital Universitario Infanta Sofía y Hospital Universitario del Henares, Madrid, España.

²Facultad de Estudios Estadísticos, Universidad Complutense de Madrid (UCM), Madrid, España.

³Servicio de Urgencias, Hospital Universitario del Henares, Coslada, 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:

Teresa Pérez Pérez
Facultad de Estudios Estadísticos UCM
Avenida Puerta de Hierro, s/n
28040 Madrid, España

Correo electrónico:

teperez@estad.ucm.es

Información del artículo:

Recibido: 28-9-2024

Aceptado: 17-11-2024

Online: 25-2-2025

Editor responsable:

Aitor Alquézar Arbé

DOI:

10.55633/s3me/016.2025

⁴Servicio de Urgencias, IdISSC, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España. ⁵Servicio de Urgencias, Unidad de Corta Estancia y Hospitalización a Domicilio, Hospital General Dr. Balmis, Alicante, Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL), Universidad Miguel Hernández, Alicante, España. ⁶Servicio de Urgencias, Hospital de la Vega Lorenzo Guirao, Cieza, Murcia, España. ⁷Servicio de Urgencias, Hospital Virgen de la Luz, Cuenca, España. ⁸Servicio de Urgencias, Hospital Santa Bárbara, Soria, España. ⁹Servicio de Urgencias, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Alcorcón, Madrid, España. ¹⁰Servicio de Urgencias, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España. ¹¹Servicio de Urgencias, Hospital Universitario Doctor Peset, Valencia, España. ¹²Servicio de Urgencias, Hospital Universitario de Navarra, Pamplona, España. ¹³Servicio de Urgencias, Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés, Madrid. Universidad Alfonso X El Sabio, Madrid, España. ¹⁴Servicio de Urgencias, Hospital Universitario La Paz – IDIPAZ, Madrid, España. ¹⁵Servicio de Urgencias, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Universidad de Santiago de Compostela, España. ¹⁶Servicio de Urgencias, Hospital Virgen de Altagracia, Manzanares, Ciudad Real, España. ¹⁷Servicio de Urgencias, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia, España. ¹⁸Servicio de Urgencias, Hospital Universitario El Escorial, El Escorial, Madrid, España. ¹⁹Instituto de Estadística y Ciencia de Datos. UCM, Madrid, España.

associated with more missed opportunities were age (aOR, 1.021; 95% PI, 1.013-1.029); widening of recommended indications relative to the first period (aOR third period, 2.641 [95% PI, 1.844-3.783]; aOR fourth period, 7.440 [95% PI, 5.352-10.343]; and aOR fifth period, 17.743 [95% PI, 10.821-29.105]); immunosuppression (aOR, 2.698; 95% PI, 2.115-3.443); and fewer vaccine doses relative to no vaccination (aOR 3 doses, 0.287 [95% PI, 0.197-0.417] and aOR 4 doses, 0.115 [95% PI, 0.074-0.179]). Factors associated with increased antiviral prescription were obesity (aOR, 0.735, 95% PI, 0.567-0.952) and the existence of automated clinical pathway alerts (aOR, 0.287; 95% PI, 0.114-0.721).

Conclusions. The incidence of missed opportunities to prescribe antiviral therapy is high. Incidences vary across hospitals and more often involve the most vulnerable patients.

Keywords: COVID-19. Remdesivir. Nirmatrelvir. Molnupiravir. Sotrovimab. Emergency department. Practice Guidelines.

DOI: 10.55633/s3me/016.2025

Introducción

Los primeros casos de COVID-19 se identificaron en Wuhan, China, en diciembre de 2019. Desde entonces la enfermedad tuvo una propagación imparable, y se declaró la pandemia por la OMS (Organización Mundial de la Salud) en marzo de 2020. Ante la emergencia de un nuevo patógeno, se realizaron numerosos esfuerzos para lograr tratamientos eficaces. La clínica de la COVID-19 es variada. Puede distinguirse una forma leve-moderada, la cual cursa generalmente con sintomatología catarral y no precisa de la administración de oxígeno suplementario. Esta forma leve-moderada habitualmente se maneja de manera ambulatoria. En la forma grave, el paciente sí precisa oxigenoterapia, puede asociar descompensación de enfermedades crónicas preexistentes y fracaso de órganos, e implica el ingreso hospitalario del paciente con riesgo de fallecimiento. Además, una forma leve puede progresar a una forma grave dependiendo de diferentes factores de riesgo como la edad, comorbilidad, estado vacunal, inmunosupresión o la variante viral¹⁻³.

El mayor conocimiento de la enfermedad, la disponibilidad de vacunas y de tratamiento antiviral efectivo, así como las variantes virales circulantes han provocado una reducción drástica de la hospitalización y mortalidad de la infección. No obstante, su tasa de mortalidad actual es el doble de la que presenta la infección por el virus de la gripe^{4,5}, por lo que no se debe desdeñar su importancia.

Durante el año 2021 se llevaron a cabo ensayos clínicos con anticuerpos monoclonales (casirivimab-imdevimab, sotrovimab) y antivirales de molécula pequeña (remdesivir, molnupiravir, nirmatrelvir-ritonavir –NTV/r–) que demostraron su capacidad para prevenir la progresión de la COVID-19 leve-moderada a formas más graves en población vulnerable⁶⁻¹⁰. Su utilidad para evitar el ingreso o muerte a 30 días hizo que recibieran la aprobación por parte de las agencias reguladoras, pero ante la situación de emergencia con numerosos casos de enfermedad y la escasez de fármaco disponible fue necesario que se emitieran unas recomendaciones de uso por parte de la AEMPS (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios) para priorizar su utilización en la población más vulnerable, en la que se esperaba un mayor beneficio. Las primeras recomendaciones se publicaron el 27 de diciembre de 2021 y fueron ampliándose paulatinamente conforme aumentaron las existencias de fármacos, de forma que cada reco-

mendación incluía a la anterior tal como puede verse en la Figura 1, en la que también consta la fecha de publicación de cada una de las recomendaciones¹¹⁻¹³.

La pérdida de oportunidad en salud se define como la omisión de una intervención clínica que potencialmente podría haber beneficiado al paciente y es un problema que afecta de forma casi universal a la práctica médica¹⁴⁻¹⁶. La pérdida de oportunidad en la prescripción de antiviral frente a la COVID-19 leve-moderada no ha sido estudiada en España. La aplicación de estas recomendaciones, así como el uso de los diferentes antivirales, tampoco han sido estudiados en los servicios de urgencias hospitalarios (SUH) de España. El objetivo de este estudio es mostrar el uso realizado de los antivirales, cuantificar la pérdida de oportunidad en la prescripción de antiviral y establecer que factores se asocian con dicha pérdida de oportunidad en los SUH.

Método

Diseño y pacientes

Se realizó un estudio transversal retrospectivo multicéntrico en 16 SUH españoles (ver adenda). Se examinaron las historias clínicas de todos los pacientes mayores de 18 años con una prueba de detección de infección aguda, test antigénico o reacción en cadena de la polimerasa (PCR), positiva, atendidos en los SUH participantes del 1 de enero al 31 de agosto de 2022. Se incluyeron aquellos pacientes con COVID-19 leve-moderada sintomática (sin necesidad de oxígeno suplementario), con una decisión del médico de urgencias de manejo ambulatorio y que fueran candidatos a tratamiento antiviral según las quintas recomendaciones de la AEMPS, publicadas en agosto de 2022 (Figura 1). Se excluyeron los registros repetidos, así como los pacientes con más de 7 días de síntomas, con COVID-19 grave de inicio (con necesidad de oxígeno suplementario), con decisión de ingreso hospitalario por otro motivo, con una estancia en urgencias de más de 24 horas, con ausencia de sintomatología atribuible a la infección por SARS-CoV-2 o que ya estuvieran con un tratamiento antiviral en curso.

Para este estudio se han seguido las recomendaciones de la iniciativa STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*)¹⁷. Además, se respetaron los preceptos éticos formulados en la Declaración de Helsinki y se obtuvo el dictamen favora-

Versión 1 27/12/2021	Versión 2 11/2/2022	Versión 3 4/4/2022	Versión 4 30/5/2022	Versión 5 2/8/2022
<p>Independientemente del estado vacunal.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos o CAR-T en los dos años previos. • Enfermedad injerto contra huésped. • Inmunodeficiencias primarias. • Anti-CD20 en los tres meses previos (6 meses para rituximab). • Fibrosis quística. • Síndrome de Down con 40 o más años. 	<p>Independientemente del estado vacunal.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento activo con quimioterapia mielotóxica. • Pacientes oncohematológicos sin quimioterapia no citotóxica, pero con neutropenia o linfopenia. 	<p>Independientemente del estado vacunal.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento renal sustitutivo. • SIDA. • Tratamiento inmunosupresor con corticoides orales y ciertos inmunomoduladores no biológicos. • Inmunomoduladores biológicos en los últimos 3 meses. • 6 meses para todos los anti-CD20. <p>Personas no vacunadas.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mayores de 80 años. • Mayores de 65 años con alguna comorbilidad crónica: renal, hepática, neurológica, cardiovascular, pulmonar, diabetes, obesidad. 	<p>Personas vacunadas hace más de 6 meses.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mayores de 80 años con alguna comorbilidad crónica. <ul style="list-style-type: none"> • Amplía la insuficiencia renal crónica de los estadios 4 y 5 hasta el estadio 3b. 	<p>Independientemente del estado vacunal.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mayores de 65 años con alguna comorbilidad crónica.
<p>Enfermedades crónicas.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Renal: ClCr < 30 (estadios 4 y 5) o < 45 (estadios 3b, 4 y 5). • Hepática: cirrosis estadio B o C de Child-Pugh. • Neurológica: esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, miastenia gravis, corea de Huntington. • Cardiovasculares: infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio, insuficiencia cardíaca, angina de pecho, intervención coronaria percutánea, endarterectomía carotídea, derivación aórtica. • Pulmonar: EPOC con FEV1 postbroncodilatador < 50% o disnea mMRC de 2-4 o 2 o más exacerbaciones anuales. Asma con requerimiento de tratamiento diario. • Diabetes mellitus con afectación de órgano diana. • Obesidad con IMC mayor o igual a 35. 				

Figura 1. Recomendaciones de la AEMPS (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios) para el tratamiento de la COVID-19 leve-moderada. Cada versión está acompañada de la fecha de publicación. ClCr: aclaramiento de creatinina; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEV1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; mMRC: escala de disnea modificada del *British Medical Research Council*; IMC: índice de masa corporal.

ble del CEIM (Comité Ético de Investigación con Medicamentos) del Hospital Clínico San Carlos con el código 22/588-O_M_NoSP. Así mismo, el estudio se inscribió en el Registro Español de Estudios Clínicos con el código 0108-2022-OBS.

Variable principal

Se consideró como variable de resultado principal la pérdida de oportunidad para la prescripción de antiviral, definida como la ausencia de prescripción de antiviral en paciente candidato a ella en el momento en que fue atendido, según las recomendaciones vigentes de la AEMPS disponibles en la Figura 1. No se consideró como pérdida de oportunidad la no prescripción de antiviral en aquellos pacientes que no tenían indicación en ese periodo concreto según las recomendaciones de la AEMPS.

Otras variables

Se recogieron variables demográficas (sexo, edad, fecha y hospital de atención), clínicas (inmunosupresión según la definición dada por la AEMPS¹³, enfermedades renal, hepática, neurológica o cardiovascular crónicas, índice de Charlson, diálisis, existencia de diabetes mellitus con daño de órgano diana, neoplasias sólidas o hematológicas, sida y obesidad registrada en la historia clínica), estado vacunal y, en el caso de remdesivir como tratamiento antiviral recibido, lugar de administración de las dosis.

Respecto a las características de cada hospital, se recogió su nivel de complejidad (nivel primario, secun-

dario o terciario, siendo este último el de mayor complejidad), si se impartía docencia universitaria a estudiantes de medicina y si existía una vía clínica automatizada en él. Una vía clínica automatizada se basa en la identificación y derivación de pacientes a través de alertas automatizadas en la historia clínica, con la participación de diferentes estamentos (atención primaria, urgencias, enfermedades infecciosas y otras especialidades hospitalarias) que facilita el reconocimiento de pacientes vulnerables con COVID-19 y con necesidad de tratamiento antiviral, y pone a su disposición una infraestructura con circuitos predeterminados para su prescripción, administración y seguimiento clínico adecuado¹⁸.

Todos estos datos, tanto clínicos como de prescripción y dispensación de antivirales, se recabaron a partir de la historia clínica de cada hospital participante mediante la revisión de notas clínicas, formularios e informes de alta por parte de los investigadores. Esta información se recogió en un formulario electrónico confeccionado con REDCap¹⁹.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de la muestra. Las variables categóricas se analizaron a través de su frecuencia absoluta y relativa (porcentaje), y las variables continuas con su mediana, primer y tercer cuartiles.

Se llevó a cabo un análisis bayesiano con distribución de probabilidad *a priori* no informativa (alfa = beta = 1) para un modelo conjugado beta-binomial con el objetivo

de determinar la incidencia de pérdida de oportunidad en la prescripción de antiviral, tanto a nivel global como a nivel local en cada hospital.

Se investigó la posible asociación entre la pérdida de oportunidad en la prescripción y sexo, edad, periodo en que fue atendido el paciente, presencia de inmunosupresión, índice de Charlson, estado de vacunación, obesidad codificada en la historia clínica, existencia de vía clínica automatizada en el hospital¹⁸, complejidad del hospital y existencia de docencia universitaria. Para ello se construyeron modelos bayesianos de regresión logística univariable y multivariable con factor aleatorio, usando los hospitales como clúster. De esta forma, se ajustó por un posible sesgo de confusión y se tuvo en cuenta la agrupación de pacientes en diferentes SUH. Se usaron distribuciones *a priori* pobremente informativas tanto para el *odds ratio* (OR) de los factores fijos (distribución normal de media 0 y desviación estándar 4) como para la precisión del factor aleatorio (distribución gamma con parámetro de forma 1 y parámetro de escala 0,00001). Los resultados de los modelos de regresión logística se estimaron con metodología INLA apropiación de Laplace anidada integrada (*integrated nested Laplace approximation*) mediante los paquetes INLA²⁰ y BRINLA²¹, y se eligió el modelo con menor WAIC criterio de información de Watanabe-Akaike (*Watanabe-Akaike information criterion*). Este tipo de análisis se eligió para poder cuantificar la variabilidad entre centros explicada por la presencia de características propias de cada hospital. Para ello, se comparó el OR de la desviación estándar (DE) del efecto aleatorio del mejor modelo sin y con dichas características propias como efectos fijos. Todos los análisis fueron exploratorios y no se estableció un cálculo formal del tamaño muestral. Todos los resultados se expresan como la mediana de la distribución de probabilidad *a posteriori*, acompañado de su intervalo de probabilidad al 95% (IP 95%). Se utilizó el programa R versión 4.3.1 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

Resultados

Se examinaron 36.729 registros clínicos, de los que finalmente se incluyeron 2.566 pacientes procedentes de 16 hospitales (Figura 2). De estos hospitales, 4 (25%) fueron de nivel primario, 4 (25%) secundarios y 8 (50%) terciarios. Respecto a la enseñanza universitaria a alumnos de medicina, 13 (81,3%) fueron universitarios. La vía clínica automatizada estuvo presente en uno (6,3%). El número de pacientes de cada periodo estudiado fue diferente debido a la diferente duración de los periodos y a las diferentes ondas epidémicas registradas en los primeros 8 meses de 2022^{11,12,22}.

En la Tabla 1 se muestran las características de los pacientes recogidos en la muestra según si recibieron tratamiento antiviral en cada periodo. La proporción de cada sexo se mantuvo aproximadamente balanceada a lo largo del estudio y hubo una tendencia a que los pacientes más jóvenes recibieran tratamiento, que desapa-

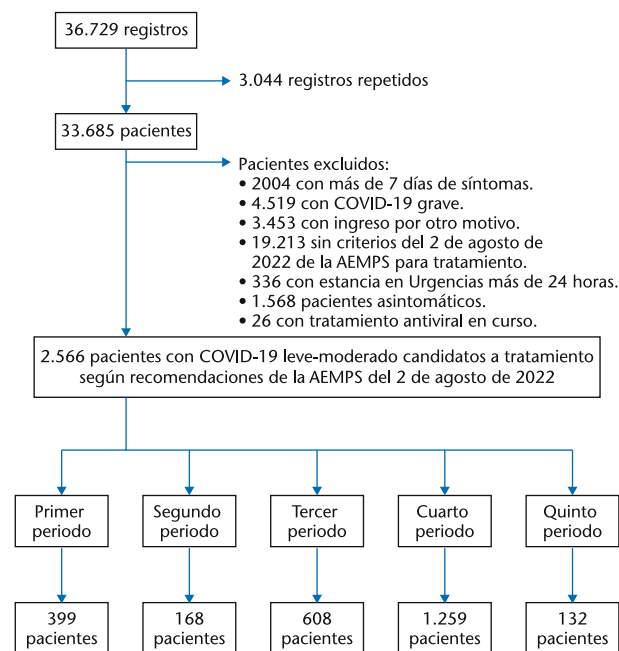


Figura 2. Flujograma de inclusión.

Los periodos están definidos según fueron apareciendo las recomendaciones de tratamiento de la AEMPS (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios). Primer periodo: 1 de enero al 10 de febrero. Segundo periodo: 11 de febrero al 3 de abril. Tercer periodo: 4 de abril al 29 de mayo. Cuarto periodo: 30 de mayo a 1 de agosto. Quinto periodo: 2 de agosto al 31 de agosto.

rece en el quinto periodo. La carga de comorbilidad medida mediante el índice de Charlson se mantuvo estable en torno a una mediana de 2 y el tratamiento de pacientes con comorbilidades concretas aumentó a lo largo del estudio como consecuencia de la ampliación sucesiva de las recomendaciones (Figura 1). No obstante, hubo un número apreciable de pacientes con neoplasia hematológica que no recibieron tratamiento. Apenas hubo pacientes con sida y la proporción de pacientes con obesidad codificada en la historia clínica varió entre el 0 y el 20,7%. Se trató de una cohorte ampliamente vacunada, pues los pacientes con 2 o menos dosis supusieron, dependiendo del periodo estudiado, entre el 0 y el 28,1%, siendo esta última mayor proporción la presente en el primer periodo entre los no tratados. Recibieron tratamiento 534 pacientes (20,8% del total de pacientes estudiados). Los antivirales más frecuentemente usados fueron remdesivir y NTV/r. Se utilizó remdesivir en 270 pacientes (50,6% de los tratados). En 110 pacientes (40,7%) se administraron todas las dosis fuera del SUH, en tanto que en 109 (40,4%) la administración de las tres dosis se realizó exclusivamente en el SUH. En el resto se usó una combinación entre SUH y unidad de hospitalización domiciliaria (UHD, 12 pacientes, 4,4%), hospital de día médico (HDM, 24 pacientes, 8,9%) u otros dispositivos (15 pacientes, 5,6%). Se usó el HDM para algunas de las dosis en 73 pacientes (27%), mientras que se empleó la UHD en 32 pacientes (11,9%). Recibieron NTV/r a partir del tercer periodo del estudio 231 pacientes (43,3% de los trata-

Tabla 1. Características de los pacientes

	Primer periodo		Segundo periodo		Tercer periodo		Cuarto periodo		Quinto periodo	
	Tratados N = 29 n (%)	No tratados N = 370 n (%)	Tratados N = 10 n (%)	No tratados N = 158 n (%)	Tratados N = 112 n (%)	No tratados N = 496 n (%)	Tratados N = 331 n (%)	No tratados N = 928 n (%)	Tratados N = 52 n (%)	No tratados N = 80 n (%)
Sexo, hombre	15 (51,7)	182 (49,2)	6 (60,0)	83 (52,5)	43 (38,4)	249 (50,2)	152 (45,9)	459 (49,5)	19 (36,5)	37 (46,2)
Edad en años [mediana, p25-75]	64 (54-74)	76 (64-85)	64 (57-68)	78 (69-85)	67 (56-78)	79 (72-86)	67 (56-79)	78 (71-86)	78 (58-84)	78 (71-86)
Inmunosupresión	18 (62,1)	113 (30,5)	7 (70,0)	35 (22,2)	86 (76,8)	90 (18,1)	210 (63,4)	186 (20,0)	26 (50,0)	11 (13,8)
Tto. renal sustitutivo	5 (17,2)	19 (5,1)	1 (10,0)	5 (3,2)	4 (3,6)	18 (3,6)	21 (6,3)	47 (5,1)	1 (1,9)	4 (5,0)
I. de Charlson [mediana, p25-75]	2 (1-3)	2 (1-4)	2 (0-3,5)	2 (1-3)	2 (1-3)	2 (1-3)	2 (1-3)	2 (1-3)	2 (1-3,2)	3 (2-4)
Enfermedad renal crónica	5 (17,2)	37 (10,0)	1 (10,0)	12 (7,6)	8 (7,1)	41 (8,3)	34 (10,3)	85 (9,2)	3 (5,8)	9 (11,3)
Enf. hepática crónica	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,8)	1 (0,2)	2 (0,6)	5 (0,5)	0 (0,0)	2 (2,5)
Enf. neurológica crónica	0 (0,0)	11 (3,0)	0 (0,0)	5 (3,2)	0 (0,0)	10 (2,0)	4 (1,2)	12 (1,3)	1 (1,9)	0 (0,0)
Enf. cardiovascular crónica	4 (13,8)	164 (44,3)	2 (20,0)	77 (48,7)	28 (25,0)	246 (49,6)	72 (21,8)	450 (48,5)	20 (38,5)	44 (55,0)
Diabetes*	2 (6,9)	40 (10,8)	1 (10,0)	15 (9,5)	0 (0,0)	44 (8,9)	17 (5,1)	85 (9,2)	5 (9,6)	9 (11,3)
Cáncer sólido sin metástasis	5 (17,2)	39 (10,5)	0 (0,0)	20 (12,7)	14 (12,5)	56 (11,3)	49 (14,8)	128 (13,8)	8 (15,4)	14 (17,5)
Cáncer sólido metastásico	1 (3,4)	20 (5,4)	1 (10,0)	7 (4,4)	10 (8,9)	22 (4,4)	19 (5,7)	31 (3,3)	3 (5,8)	3 (3,8)
Cáncer hematológico	7 (24,1)	30 (8,1)	2 (20,0)	13 (8,2)	29 (25,9)	31 (6,2)	71 (21,5)	61 (6,6)	7 (13,5)	7 (8,8)
Sida	0 (0,0)	4 (1,1)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	9 (1,0)	1 (1,9)	1 (1,3)
Obesidad	6 (20,7)	73 (19,7)	0 (0,0)	31 (19,6)	12 (10,7)	78 (15,7)	36 (10,9)	164 (17,7)	6 (11,5)	14 (17,5)
Estado vacunal										
No vacunado	4 (13,8)	40 (10,8)	0 (0,0)	11 (7,0)	8 (7,1)	25 (5,0)	18 (5,4)	52 (5,6)	0 (0,0)	8 (10,0)
2 dosis de vacuna	2 (6,9)	64 (17,3)	0 (0,0)	11 (7,0)	7 (6,3)	42 (8,5)	37 (11,2)	80 (8,6)	1 (1,9)	6 (7,5)
3 dosis de vacuna	19 (65,5)	229 (61,9)	6 (60,0)	108 (68,4)	76 (67,9)	348 (70,2)	199 (60,1)	618 (66,6)	40 (76,9)	58 (72,5)
4 dosis de vacuna	4 (13,8)	37 (10,0)	4 (40,0)	28 (17,6)	21 (18,7)	81 (16,3)	77 (23,3)	178 (19,2)	11 (21,2)	8 (10,0)
Antivirales usados										
NTV/r	0 (0,0)	-	0 (0,0)	-	45 (40,2)	-	161 (48,7)	-	25 (48,1)	-
Remdesivir	26 (86,7)	-	7 (70,0)	-	63 (56,2)	-	151 (45,6)	-	23 (44,3)	-
Sotrovimab	3 (10,3)	-	3 (30,0)	-	2 (1,8)	-	10 (3,0)	-	2 (3,8)	-
Molnupiravir	0 (0,0)	-	0 (0,0)	-	0 (0,0)	-	8 (2,4)	-	2 (3,8)	-
Combinaciones	0 (0,0)	-	0 (0,0)	-	2 (1,8)	-	1 (0,3)	-	0 (0,0)	-

Tto: tratamiento; Enf: enfermedad; NTV/r: nirmatrelvir/ritonavir; p: percentil; I: índice.

*Diabetes con daño en órgano diana.

dos), y fue el antiviral más usado en los cuarto y quinto periodos. Una minoría de pacientes recibió sotrovimab, molnupiravir o diferentes combinaciones. Ningún paciente recibió casirivimab-imdevimab. No hubo datos faltantes en ninguna de las variables.

La proporción de pacientes en la muestra con pérdida de oportunidad para la prescripción de antiviral se mantuvo estable en los dos primeros periodos, pero luego fue aumentando hasta alcanzar el 60,6% de los pacientes evaluados (Tabla 2). En la Figura 3 se puede apreciar la incidencia global de pérdida de oportunidad a lo largo del estudio, aproximadamente 1 de cada 3 pacientes, así como la importante heterogeneidad entre los 16 hospitales estudiados, que osciló entre el 17,8% al 50,6%.

En la Tabla 3 se muestran los resultados de los modelos logísticos univariable y multivariable con efecto aleatorio. Los factores asociados con una mayor pérdida

de oportunidad fueron la edad, con un aumento del 2,1% en el riesgo por cada año cumplido; la indicación más amplia de antiviral, siendo este efecto más marcado en el quinto periodo; la presencia de inmunosupresión y el hecho de tener una peor cobertura vacunal. Los factores asociados con una menor pérdida de oportunidad fueron la presencia de obesidad y que el hospital dispusiera de una vía clínica automatizada para avisar al clínico de la necesidad de prescripción. El índice de Charlson no alcanzó la significación estadística. El sexo del paciente, complejidad del hospital y presencia de docencia universitaria en él no aportaron mejora al desempeño del modelo multivariable ni tuvieron influencia en la incidencia de pérdida de oportunidad.

Por último, se examinaron las diferencias entre el mejor modelo multivariable sin y con la vía clínica como factor fijo. Las estimaciones de ambos modelos

Tabla 2. Seguimiento de recomendaciones de la AEMPS (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios) según los periodos

	Primer periodo		Segundo periodo		Tercer periodo		Cuarto periodo		Quinto periodo		Global	
	Tratados	No tratados	Tratados	No tratados	Tratados	No tratados	Tratados	No tratados	Tratados	No tratados	Tratados	No tratados
AEMPS recomienda	13 (3,3)	58 (14,5)	7 (4,2)	21 (12,5)	88 (14,5)	152 (25,0)	302 (24,0)	548 (43,5)	52 (39,4)	80 (60,6)	462 (18,0)	859 (33,5)
AEMPS no recomienda	16 (4,0)	312 (78,2)	3 (1,8)	137 (81,5)	24 (3,9)	344 (56,6)	29 (2,3)	380 (30,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	72 (2,8)	1.173 (45,7)

Frecuencia absoluta en cada periodo acompañado del porcentaje tomando como denominador el total de pacientes de cada periodo. Los números en negrita representan la pérdida de oportunidad de cada periodo, es decir, aquellos pacientes con indicación de tratamiento antiviral en ese periodo, pero que no lo recibieron.

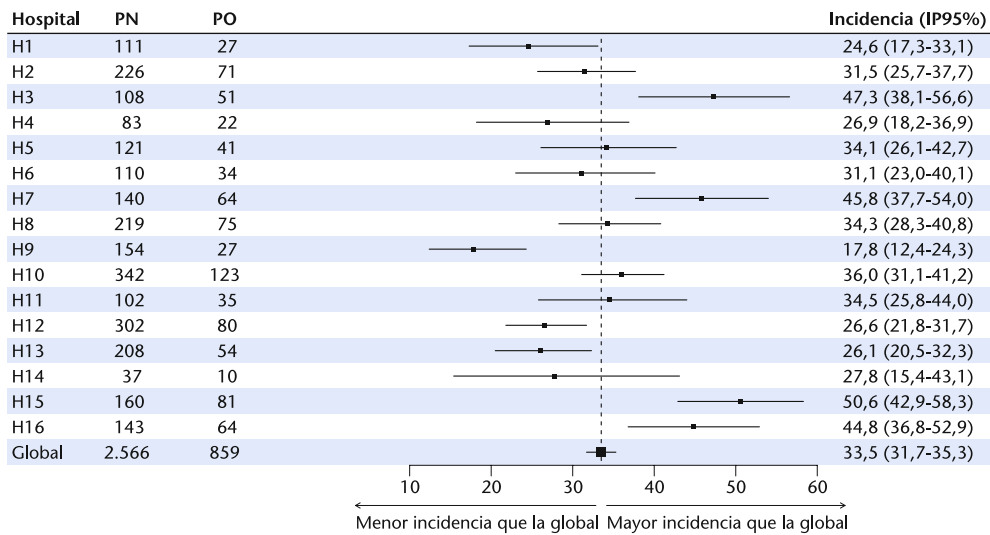


Figura 3. Estimación del porcentaje de pérdida de oportunidad durante el periodo de estudio. N: total de pacientes aportados por cada hospital; PO: número de pacientes con indicación de tratamiento antiviral y que no lo reciben; IP95%: intervalo de probabilidad al 95%. Línea discontinua: mediana *a posteriori* de incidencia de pérdida de oportunidad a nivel global.

para los factores fijos fueron muy parecidas, si bien el desempeño del modelo con vía clínica fue mejor (tuvo menor WAIC). El ORa (*odds ratio* ajustado) de la DE del factor aleatorio para el modelo sin vía clínica fue de 1,58 (IP 95% 1,36-2,03) y para el modelo con vía clínica fue de 1,45 (IP 95% 1,27-1,81). Por tanto, la inclusión de la vía clínica como factor fijo explicó el 8,2% de la variabilidad entre centros (IP 95% 6,8-10,7).

Discusión

La pérdida de oportunidad en la prescripción de antiviral frente a la COVID-19 es un problema importante en los SUH, dado que puede tener repercusión en la evolución clínica del paciente vulnerable, incrementando el riesgo de mala evolución²³. Afecta a 1 de cada 3 pacientes candidatos a tratamiento antiviral y existe una importante heterogeneidad entre diferentes hospitales. Una indicación más amplia de tratamiento se asocia con una mayor pérdida de oportunidad, probablemente debido a que conforme la indicación es más amplia, es más probable que el clínico olvide su prescripción en el paciente que lo necesita. Otros factores asociados a una mayor pérdida de oportunidad fueron la edad, la inmunosupresión y un peor estado vacunal. Estos, además, están asociados a una peor evolución de la enfermedad^{11-13,18,23,24}. Factores evidentes que pueden recordar al clínico la necesidad de tratamiento, como es la obesidad del paciente (también asociada a un peor pronóstico)²⁵ y la existencia de una vía clínica automatizada en hospital¹⁸, están asociados con una menor pérdida de oportunidad. Para el resto de las variables estudiadas (sexo del paciente, índice de Charlson, complejidad del hospital y presencia de docencia universitaria) no se encontró una asociación estadísticamente significativa. Estos hallazgos hacen necesarias in-

tervenciones, como la reciente publicación del consenso de SEMES (Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias) para el tratamiento de la COVID-19, para actualizar los conocimientos de los urgenciólogos, recordar su importancia e intentar reducir la heterogeneidad en la práctica clínica³.

En cuanto al patrón muestral de uso de los antivirales en los SUH durante los primeros meses de su utilización en España, se puede observar que los fármacos más usados fueron remdesivir y NTV/r. No se registró la utilización de casirivimab/imdevimab debido a que la variante ómicron, dominante durante todo el periodo de estudio, es resistente al mismo^{26,27}. La necesidad de administración intravenosa de remdesivir durante 3 días consecutivos fue resuelta en los hospitales de formas diferentes, incluyendo el uso de UHD, la cual se ha demostrado segura en este escenario²⁸. Como consecuencia de la evolución de las recomendaciones de la AEMPS, en la muestra se observó que en los primeros cuatro periodos los pacientes tratados eran más jóvenes, pues en los dos primeros periodos la edad no era un factor contemplado para la prescripción y en los dos siguientes la indicación por edad era restrictiva (pacientes no vacunados o que lo hubieran sido hace más de 6 meses). En el quinto periodo esta diferencia desapareció, pues la indicación por edad ya no fue tan restrictiva (Figura 1)¹¹⁻¹³.

Hasta donde conocemos, este estudio es novedoso en España. A nivel internacional, este problema de pérdida de oportunidad es prevalente en los diferentes países donde se ha estudiado, y va desde un 30 hasta un 96,5%, dependiendo del momento y lugar de los diferentes estudios²⁹⁻³². La heterogeneidad geográfica en la prescripción de antivirales también aparece en el análisis de la cohorte de veteranos de EE.UU.³³. Respecto a considerar las indicaciones cambiantes en el tiempo, nuestro estudio es novedoso comparado con lo ya publicado. Además de los factores ya mencionados asociados a la

Tabla 3. Asociación entre variables y pérdida de oportunidad de prescripción del antiviral

	Modelo univariable (OR IP 95%)	Modelo multivariable*
Varón	0,934 (0,792-1,100)	–
Edad (años)	1,003 (0,998-1,009)	1,021 (1,013-1,029)
Periodo		
Primer periodo	Referencia	Referencia
Segundo periodo	0,829 (0,485-1,416)	1,069 (0,604-1,891)
Tercer periodo	1,969 (1,411-2,749)	2,641 (1,844-3,783)
Cuarto periodo	4,563 (3,381-6,158)	7,440 (5,352-10,343)
Quinto periodo	9,139 (5,848-14,283)	17,74 (10,82-29,10)
Inmunosupresión	1,524 (1,280-1,815)	2,698 (2,115-3,443)
Índice de Charlson	1,033 (0,993-1,075)	1,043 (0,996-1,091)
Vacunación		
No vacunado	Referencia	Referencia
2 dosis de vacuna	1,075 (0,714-1,567)	1,106 (0,707-1,732)
3 dosis de vacuna	0,447 (0,324-0,615)	0,287 (0,197-0,417)
4 dosis de vacuna	0,226 (0,154-0,331)	0,115 (0,074-0,179)
Obesidad	0,730 (0,579-0,919)	0,735 (0,567-0,952)
Vía clínica en el hospital	0,398 (0,261-0,608)	0,287 (0,114-0,721)
Hospital		
Hospital primario	Referencia	–
Hospital secundario	0,755 (0,565-1,007)	–
Hospital terciario	0,795 (0,635-0,996)	–
Hospital universitario	1,180 (0,884-1,573)	–

El modelo multivariable está ajustado por edad, periodo de recomendaciones de la AEMPS, inmunosupresión, índice de Charlson, estado de vacunación, obesidad codificada en la historia clínica y existencia de vía clínica automatizada en el hospital.

OR: *odds ratio*; IP 95%: intervalo de probabilidad al 95%.

pérdida de oportunidad, otros encontrados en la literatura son que el médico prescriptor trate un bajo volumen de pacientes, rechazo del propio paciente por miedo a los efectos secundarios e inseguridad del clínico en el manejo de interacciones de NTV/^{29,34,35}. Respecto a esta última barrera, existen recursos en línea (*online*) como el gestor de interacciones de la Universidad de Liverpool que puede facilitar esta tarea³⁶.

Este estudio presenta limitaciones. En primer lugar, debido a la naturaleza retrospectiva del mismo, es posible que los datos recogidos puedan contener inexactitudes. Esto se palió mediante una revisión exhaustiva de los casos recogidos en la historia clínica de cada paciente incluido. Otra limitación es la ausencia de recogida de características del médico tratante de cada paciente. El presente estudio se centró en las características de los pacientes y hospitales que pudieran asociarse con la pérdida de oportunidad, pero ya se ha visto en otros estudios que el nivel de experiencia del clínico es un factor asociado con ello³⁴. Otra limitación es la influencia de las características únicas de cada hospital en la pérdida de oportunidad. Para modelar esta influencia, se usó un modelo de efectos aleatorios y se investigó la influencia de determinadas características de cada hospital. Por último, las indicaciones actuales son más amplias que las contempladas durante el periodo de estudio¹¹⁻¹³, por lo que es esperable una mayor proporción de pérdida de oportunidad actualmente.

En conclusión, la pérdida de oportunidad en la prescripción de antivirales frente a la COVID-19 en los SUH españoles es un problema prevalente que afecta más a

aquellos pacientes que más lo necesitan. No se debe olvidar que, en el escenario actual, los antivirales administrados de forma precoz han demostrado reducir el riesgo de hospitalización y muerte en las poblaciones vulnerables infectadas por SARS-CoV-2^{3,30,31}. Los esfuerzos deben dirigirse a que los pacientes vulnerables puedan recibir el tratamiento adecuado, y las intervenciones de automatización y la formación continuada son posibles soluciones para ello.

Conflicto de intereses: CMRL ha recibido honorarios en concepto de conferencias y financiación de congresos por parte de Gilead y Pfizer. El resto de los autores declaran no tener conflicto de interés en relación con el presente artículo.

Financiación: Los autores declaran la no existencia de financiación en relación con el presente artículo.

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.

Adenda

Grupo de estudio COVID CODE SPAIN. Hospital Universitario del Hennes: Gema Domínguez Goya, Noha El-Haddad Boufares, Mercedes Mateas Moreno, Elena Pérez del Valle, Rocío Martínez Avilés, Sara Rodrigo González, Raquel Cenjor Martín, Raquel Barrós González, Leocricia González Camacho, Raquel Arauzo Pacheco, Patricia Gantes Nieto, Virginia Arroyo Linares, Betty Estrella Gómez, Carmen Puerta Castellano, Gema Fresco Navacerrada, Eloísa Delgado Torres, Laura Mao Martín, María Adalid Moll, Francisco de Borja García Pérez, María del Carmen Cutillas Benavente, María Peña Macho, María Galán Berasaluce, Ana Rodríguez Martínez, Marta Rodríguez Martínez, Yaiza Hernández González-Pecellín, Marta Lozano Berdasco, Laura Sánchez Rodríguez, Ainhoa Arguedas Galindo, Ana García Fernández, Patricia Castro Sandoval, Raquel Santos Villanueva, Ana María Osuna Fernández-Baíllo, Irene Iglesias Campo, Rocío Gañán Morales, María Teresa Torres Martín, Irene Benítez Alonso, María Foguet Gómez, Domingo López Ovejero, Lorena Sanmartín Fenollera, José Luis Coperías Zazo. Hospital Clínico San Carlos: Santiago Fernández Castela, Estrella Serrano Molina, Cristina Outón González, Cristóbal Luis Yang Ye, Natalia Sánchez Ocaña, Jerusalén Pascual Duró, Pedro Pablo Bermejo Martínez. Hospital De La Vega Lorenzo Guirao: Carmen Escudero Sánchez, Daniel Lucas Aroca, M^a José Castejón Pina, Susana Hernández Abellón, Marilee Galano Quiala, M^a Carmen Marín Lucas, Elena Martínez Carracelas, María Navarro Fuentes. Hospital Virgen De La Luz: Félix González Martínez, María Esther Olvera Gallego, Andrea Ruiz Romero. Hospital Santa Bárbara: Ana Estela Rus Ballester, Alicia Cores Bartolomé, Ana Virginia Espinoza Reyes, Cristina Orduna Costas, Cristina Valiente Prados, Daniel Alonso Álvarez, Diego Servidio, Diana Borobio Martínez, Inés Gómez Giménez, Jesús Ángel Jodra Pérez, Morten Aarstad Mongauge, María González Fernández, María Estela Chamarro Moreno, Noelia Galán Iguacel, Rosa María Alonso Martínez, Ritika Matani Chimnani, Rodrigo Javier Gil Hernández, Silvia María Alconchel Gracia, José Luis Benítez Mora, Verónica Arelly González López, Miguel Moreno Herrero, Isabel Jiménez Ruiz, María Dolores Pardo Yanguas, Rocío Sensianes Caro, Julia Getino Ferreira, Jorge Beltrán Hortelano, Clara María Torres Ortega. Hospital Universitario Fundación Alcorcón: Arancha Escalera Suberviola, José Manuel Métrida Rodríguez, Joaquín Hernández Núñez, Guadalupe Pérez Nieto, Rocío Salas Dueñas, Marta Beneyto de Arana, María Ulloa Argiz, Patricia Zamorano Múe, María Prada Bou, Mónica Pozo Peña, Ana Isabel Yuguero López, Sandra Adeva Antona, Irene Salvador Llana, Carlos Sanz Sánchez, Belén Sánchez Pascual, Ana Mecina Gutiérrez, Saúl Herrera Carranza, Sara Álvarez Atienza, María Luisa Peralta Ríos, Alma Elena Real Martín, Paula García Domingo. Hospital La Fe: Pedro José Aparicio Aragón, Rosa Martín, Carmen Addis Hernández, Elena Martínez Morcillo. Hospital Universitario Doctor Peset: María Luisa López Grima, Álvaro Campo Jiménez, Laura Yuste Muñoz, Diana Nuevo Silva, Altea Martínez García, Alejandro Paz Anaya, Mónica Martínez Lago, Vanesa Chumpitaz, Blanca Riera Begue, Paula Concepción Barres Fernández, Javier Precioso Costa. Hospital General de Alicante Dr. Balmis: José Carbajosa Dalama, Inmaculada Jiménez Ruiz, Amos Urtubia Palacios, Alba Felipe Palencia, Sergio Guzmán Martínez, Alejandro Carratalá Ballesta. Hospital Universitario de Navarra:

Amaia Ibarra Bolt, Alfonso Herrero Azpiazu, Edwin Toloza Villalobos, Eduardo Mediavilla Oteiza. Hospital Severo Ochoa de Leganés: Irene Cabrera Rodrigo, Guillermo Villoria Almeida, Esther Álvarez Rodríguez, Teresa Agudo Villa, Ana M. Benito Blanco, María Hernández Martínez, Pascual López Riquelme, Rocío García-Gutiérrez Gómez, Julia Martínez de Ibarreta Zorita, Cristina Iglesias Frax, Vanesa Abad Cuñado, Nuria Garvín Grande, Jesús Alejandro Sotomayor Contreras, Victoria Achaval Rodríguez, Paula Martín-Borregón Bendito, Mónica Martín de Miguel, Sara González de la Mano, Jesús del Castillo Carrillo, Luis Eduardo Lander Lobarriñas, Cristina Domínguez Lubillo, Marta Rodríguez Sanz, Ana Fernández Peinado, María Jesús González del Río. Hospital Universitario La Paz: Carlos Cañada Illana, Alicia Román San Martín, Francisco Moreno Ramos, Elena Muñoz del Val, Isabel Arenas Berenguer, Charbel Antonio Mauro Eid, Carmen Herrero Benito. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela: Beatriz Rodríguez Fernández, Cristina Rúa Castro, Carmen Sandra López Seijas, Sara Rial Frieiro, Carlota Durán Álvarez, Ana Vales Montero. Hospital Virgen de Atalucía: María Elena Carrasco Fernández, Antonio Megia, Beatriz Jiménez Gómez del Pulgar, Edmundo Figuera Castro, Laura Márquez Quero, Sara Calle Fernández, Francisco Díaz Miguez. Hospital Clínico de Valencia: José Javier Noceda Bermejo, Alejandro Cortés Soler, Marta Valtueña Camacho, Marisol Fito Suñer, Sandra Latorre Villena, Silvia Piza Arnau, Joao Novo de Matos. Hospital Universitario El Escorial: José Fernando Madrigal Valdés, Francisco Javier Favá García, Elena Velasco Prats, Olga Jiménez Alfonso, Miguel Ángel Huerta Fernández, Verónica Castillo Gómez, Luján Llorente de Santiago, Alia Eworo, Ana Aymeric Sánchez, Elena M Pérez Castro, Elena López Garzón, Irama Carolina González Araujo.

Bibliografía

- Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol*. 2021;19:141-54.
- Agarwal A, Hunt BJ, Stegemann M, Rochweg B, Lamontagne F, Siemieniuk RA, et al. A living WHO guideline on drugs for covid-19. *BMJ*. 2020;m3379.
- González del Castillo J, Fernández-Simón Almela A, Jacob J, Arranz M, Espinosa B, de la Torre Martí H, et al. Antiviral treatment for SARS-CoV-2 infection in the current situation: a position paper of the Spanish Society of Emergency Medicine (SEMES). *Emergencias*. 2024;36:211-21.
- Portmann L, de Kraker MEA, Fröhlich 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:e225599.
- 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.
- 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. *NEJM*. 2022;386:305-15.
- Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juarez E, Crespo Casal M, Moya J, Falci DR, et al. Early Treatment for Covid-19 with SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody Sotrovimab. *NEJM*. 2021;385:1941-50.
- 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. *NEJM*. 2022;386:1397-408.
- Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, Kovalchuk E, Gonzalez A, Delos Reyes V, et al. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. *NEJM*. 2022;386:509-20.
- Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, Ali S, Gao H, Bhore R, et al. REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19. *NEJM*. 2021;384:238-51.
- AEMPS. Criterios para valorar la administración de las nuevas alternativas terapéuticas antivirales frente a la infección por SARS-CoV-2 (por orden de priorización). Versiones 1 y 2. [Internet]. 2022. (Consultado 1 Noviembre 2024). Disponible en: <https://n9.cl/uv2d4>
- AEMPS. Criterios para valorar la administración de las nuevas alternativas terapéuticas antivirales frente a la infección por SARS-CoV-2 (por orden de priorización). Versiones 3 a 6. [Internet]. 2022. (Consultado 1 Noviembre 2024). Disponible en: <https://n9.cl/tvkabw>
- AEMPS. Criterios para valorar la administración de las nuevas alternativas terapéuticas antivirales frente a la infección por SARS-CoV-2. Versión 7. [Internet]. 2023. (Consultado 1 Noviembre 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/>
- Loskutova N, Smail C, Webster B, Ajayi K, Wood J, Carroll J. Missed opportunities for improving practice performance in adult immunizations: a meta-narrative review of the literature. *BMC Fam Pract*. 2017;18:108.
- Kwok CS, Satchithananda D, Ahmed FZ, Chue CD, Barker D, Patwala A, et al. A Critical Evaluation of Patient Pathways and Missed Opportunities in Treatment for Heart Failure. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2022;9:455.
- Rincón Díaz C, Jiménez Hernández S, Beddar Chaib F, Condon Abanto AI, Cortés Ayaso M, Lozano Polo L, et al. Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes hospitalizados por patología médica desde los servicios de urgencias españoles: estudio PROTESU II. *Emergencias*. 2024;36:271-80.
- von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, et al. The Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet*. 2007;370:1453-7.
- Pinargote-Celorio H, Otero-Rodríguez S, González-de-la-Aleja P, Rodríguez-Díaz JC, Climent E, Chico-Sánchez P, et al. Infección leve por SARS-CoV-2 en pacientes vulnerables: implantación de una vía clínica de tratamiento precoz. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2024;42:195-201.
- Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research electronic data capture (REDCap)—A metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform*. 2009;42:377-81.
- Rue H, Martino S, Chopin N. Approximate Bayesian Inference for Latent Gaussian models by using Integrated Nested Laplace Approximations. *J R Stat Soc Series B Stat Methodol*. 2009;71:319-92.
- Faraway J, Yue R, Wang X feng. Brinla: Bayesian Regression with INLA [Internet]. 2024. (Consultado 13 Agosto 2024). Disponible en: <http://github.com/julianfaraway/brinla>
- Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Actualización no 672 COVID-19 [Internet]. 2023. (Consultado 1 Octubre 2024). Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/alertasEmergenciasSanitarias/alertasActuales/nCov/documentos/Actualizacion_672_COVID-19.pdf
- Zur M, Peselev T, Yanko S, Rotschild V, Matok I. Efficacy and safety of antiviral treatments for symptomatic COVID-19 outpatients: Systematic review and network meta-analysis. *Antiviral Res*. 2024;221:105768.
- Shah MM, Joyce B, Plumb ID, Sahakian S, Feldstein LR, Barkley E, et al. Combined Protection of Vaccination and Nirmatrelvir-Ritonavir Against Hospitalization in Adults With COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2024;79:108-10.
- Tamara A, Tahapary DL. Obesity as a predictor for a poor prognosis of COVID-19: A systematic review. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2020;14:655-9.
- Tzou PL, Tao K, Pond SLK, Shafer RW. Coronavirus Resistance Database (CoV-RDB): SARS-CoV-2 susceptibility to monoclonal antibodies, convalescent plasma, and plasma from vaccinated persons. *PLoS One*. 2022;17:e0261045.
- Hodcroft E, Aksamentov I, Neher R, Bedford T, Hadfield J, Zuber M, et al. CoVariants: Overview of Variants in Countries [Internet]. 2024. (Consultado 1 Noviembre 2024). Disponible en: <https://covariants.org/per-country?country=Spain>
- Pereta I, Morancho A, López N, Ibáñez B, Salas C, Moreno L, et al. Hospital at home treatment with remdesivir for patients with COVID-19: real-life experience. *IJID*. 2023;127:124-8.
- Park JJ, Lee J, Seo Y Bin, Na SH. Nirmatrelvir/Ritonavir Prescription Rate and Outcomes in Coronavirus Disease 2019: A Single Center Study. *Infect Chemother*. 2022;54:757.
- Schwartz KL, Wang J, Tadrous 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. *Can Med Assoc J*. 2023;195:E220-6.
- 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. *NEJM*. 2022;387:790-8.
- Rabbione A, Ciobotariu C, Zacheo M, Barone F, Pieruzzi M, Passerini M, et al. Missed opportunities of early SARS-CoV-2 therapy among hospitalised patients: a retrospective observational cohort study, Milan, Italy. En: ESCMID Global [Internet]. 2024 (Consultado 1 Septiembre 2024). Disponible en: <https://escmid.reg.key4events.com/AbstractList.aspx?e=21&header=0&ai=23333&preview=1&ai=1>
- Yan L, Streja E, Li Y, Rajeevan N, Rowneck M, Berry K, et al. Anti-SARS-CoV-2 Pharmacotherapies Among Nonhospitalized US Veterans, January 2022 to January 2023. *JAMA Netw Open*. 2023;6:e2331249.
- Miyawaki A, Kitajima K, Iwata A, Sato D, Tsugawa Y. Physician characteristics associated with antiviral prescriptions for older adults with COVID-19 in Japan: an observational study. *BMJ Open*. 2024;14:e083342.
- Leung V, Gill S, Llanes A, Khawaja A, Stagg A, McCready J, et al. A retrospective cohort study of prescribing outcomes in outpatients treated with nirmatrelvir-Ritonavir for COVID-19 in an interdisciplinary community clinic. *PLoS One*. 2023;18:e0293302.
- University of Liverpool. COVID-19 Drug Interactions [Internet]. 2024. (Consultado 1 Septiembre 2024). Disponible en: <https://covid19-druginteractions.org/checker>