

Experiencia de uso en vida real de nirmatrelvir/ritonavir en el tratamiento de la covid-19

PUÉRTOLAS VAL R., ESTEVE LÓPEZ V., COMPANY ALBIR M.J., GARCÍA MUÑOZ S., VICENTE ESCRIG E., BELLÉS MEDALL M. D., FERRANDO PIQUERES R.

Hospital General Universitario de Castellón.

Fecha de recepción: 05/02/2025 Fecha de aceptación: 03/03/2025

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2025000300001>

RESUMEN

Objetivos:

El objetivo del presente estudio es describir el perfil de utilización de nirmatrelvir/ritonavir (Nrv/r) en la práctica asistencial, analizar las intervenciones farmacéuticas realizadas y evaluar la efectividad y seguridad del tratamiento en vida real.

Métodos:

Estudio observacional retrospectivo y descriptivo entre abril de 2022 y diciembre de 2022 que incluyó todas las prescripciones de Nmv/r en un Departamento de Salud de España (290.532 habitantes). Las variables de efectividad fueron progresión de la enfermedad y mortalidad por cualquier causa a los 30 días. Para evaluar la seguridad, se registraron los efectos adversos y la suspensión del tratamiento. Se registraron las intervenciones farmacéuticas.

Resultados:

Se incluyeron 149 prescripciones de Nrv/r. El 86,9% de los pacientes que iniciaron Nmv/r no presentó progresión de la enfermedad. La progresión a COVID-19 grave ocurrió en el 13,1% de los casos. Un 5,4% fueron exitus a los 30 días de inicio del tratamiento. Hubo dos casos (1,5%) de suspensión del tratamiento por eventos adversos, ambos leves. Se identificaron interacciones farmacológicas en el 40,6% de los pacientes, que requirieron la suspensión temporal de medicación concomitante en el 54,3% de los casos.

Conclusiones:

Nmv/r demostró ser efectivo y seguro en pacientes con COVID-19, incluso frente a nuevas variantes del virus. Sin embargo, la efectividad observada en práctica clínica real fue inferior a la eficacia reportada en el ensayo clínico pivotal, aunque presentó un mejor perfil de tolerancia. La frecuencia y relevancia de las intervenciones farmacéuticas realizadas pone de manifiesto la importancia de realizar un seguimiento farmacoterapéutico.

Palabras clave: COVID-19, SARS-CoV-2, nirmatrelvir, ritonavir, antiviral

Real-world experience with nirmatrelvir/ritonavir in the treatment of covid-19

ABSTRACT

Objectives:

The objective of the present study is to describe the use profile of nirmatrelvir/ritonavir (Nrv/r) in healthcare practice, analyze the pharmaceutical interventions carried out and evaluate the effectiveness and safety of the treatment in real life.

Methods:

A retrospective and descriptive observational study was carried out between April 2022 and December 2022 that included all Nmv/r prescriptions in a Health Department in Spain (290.532 inhabitants). The effectiveness variables were disease progression and all-cause mortality at 30 days. To assess safety, adverse effects and treatment discontinuation were recorded. Pharmaceutical interventions were recorded.

Results:

149 Nrv/r prescriptions were included. 86.9% of patients who started Nmv/r did not present disease progression. Progression to severe COVID-19 occurred in 13.1% of cases. 5.4% died 30 days after starting treatment. There were two cases (1.5%) of treatment suspension due to adverse events, both minor. Drug interactions were identified in 40.6% of patients, requiring temporary suspension of concomitant medication in 54.3% of cases.

Conclusions:

Nmv/r was shown to be effective and safe in patients with COVID-19, even against new variants of the virus. However, the effectiveness observed in real clinical practice was lower than the efficacy reported in the pivotal clinical trial, although it presented a better tolerance profile. The frequency and relevance of the pharmaceutical interventions carried out highlights the importance of conducting pharmacotherapeutic monitoring.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, nirmatrelvir, ritonavir, antiviral

INTRODUCCIÓN

En marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) categorizó la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), causada por virus SARS-CoV-2, como una pandemia. El COVID-19 ha sido una de las mayores amenazas para la salud pública en el siglo XXI, con un total de 13.914.811 casos confirmados y 121.730 defunciones en España a fecha de 07 de julio de 2024¹.

Desde el inicio de la pandemia la comunidad científica internacional comenzó a investigar en torno al SARS-CoV-2 tratando de reunir conocimiento sobre el nuevo coronavirus y la enfermedad que causa. A finales de 2020, la Agencia Europea del Medicamentos (EMA) autorizó diversas vacunas para proporcionar protección frente a la COVID-19 que han demostrado reducir la mortalidad en personas infectadas por SARS-CoV-2. A pesar del rápido desarrollo y disponibilidad de las vacunas, determinados grupos de pacientes (vacunación incompleta, edad avanzada, inmunosuprimidos, con comorbilidades como enfermedades cardiovasculares, diabetes u obesidad) se han considerado de alto riesgo de progresión a COVID-19 grave³. El desarrollo de fármacos antivirales de acción directa contra el SARS-CoV-2 ha sido otra herramienta esencial para el control de la pandemia, especialmente en el grupo de pacientes de alto riesgo de progresión⁴. El primer medicamento antiviral aprobado para el tratamiento de la enfermedad fue remdesivir. Este fármaco ha mostrado una reducción significativa de la mortalidad en pacientes con sintomatología leve y alto riesgo de deterioro⁵. No obstante, el empleo de remdesivir está condicionado al tratarse de un fármaco intravenoso, que requiere la administración por un profesional sanitario. A principios del año 2022, la EMA emitió una recomendación positiva para la autorización de la comercialización condicional del primer antivírico oral para la COVID-19, nirmatrelvir más ritonavir (Nmvr).

Nmvr está indicado para el tratamiento del COVID-19 en adultos que no requieren aporte de oxígeno suplementario y que tienen un alto riesgo de progresar a COVID-19 grave⁶. La evaluación de la eficacia de Nmvr se basó en los resultados del estudio EPIC-HR. Este ensayo clínico fase 2/3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo incluyó pacientes adultos con diagnóstico de COVID-19 confirmado, no hospitalizados, sintomáticos y con al menos un factor de riesgo de progresión de enfermedad. Los resultados mostraron una reducción del riesgo de hospitalización y de mortalidad, en un seguimien-

to de 28 días, del 88% en el grupo de Nmvr/r comparado con el placebo⁶⁻⁸. La pauta recomendada es 300 mg de nirmatrelvir (Nmvr) (dos comprimidos de 150 mg) con 100 mg de ritonavir (r) (un comprimido de 100 mg) cada 12 horas durante 5 días, iniciando tan pronto como sea posible y siempre dentro de los 5 días posteriores al inicio de los síntomas. En el caso de pacientes con aclaramiento de creatinina (ClCr) inferior a 60 mL/min la dosis recomendada es 150mg de Nmvr (1 comprimido) junto con 100mg de r (1 comprimido) cada 12 horas durante 5 días⁶.

Nmvr actúa inhibiendo la proteasa Mpro del SARS-CoV-2, lo que imposibilita el procesamiento de precursores de poliproteínas, impidiendo la replicación viral. Ritonavir es un potente inhibidor del citocromo P450 (CYP3A4), sin actividad contra el SARS-CoV-2, que actúa como agente potenciador farmacocinético aumentando las concentraciones plasmáticas de Nmvr⁶. Debido a las potenciales interacciones del medicamento con otros fármacos que se metabolizan a través de la vía del CYP3A4 y a las advertencias especiales de uso, las administraciones sanitarias establecieron la necesidad de una validación farmacéutica de la prescripción previa a la dispensación de Nmvr/r. Además, ante la limitada disponibilidad de alternativas terapéuticas antivirales frente a la infección por SARS-CoV-2 el Ministerio de Sanidad definió condiciones de priorización para la utilización de Nmvr/r en el tratamiento de la COVID-19 leve o moderada. En diciembre de 2022, fecha de realización del presente estudio, eran las siguientes⁹: personas inmunocomprometidas y con condiciones de alto riesgo independientemente del estado de vacunación; personas no vacunadas con más de 80 años; personas no vacunadas con menos de 65 años y con al menos un factor de riesgo para progresión y personas vacunadas hace más de 6 meses con más de 65 años y con al menos un factor de riesgo para progresión.

Nmvr/r fue autorizado para el tratamiento de pacientes con COVID-19 leve a moderada, sin embargo, los datos sobre su utilización y efectividad en vida real son escasos. Además, en el ensayo clínico en el que se basó su autorización, la variante principal del SARS-CoV-2 en ambos grupos de tratamiento fue Delta (98 %) y las personas con infección previa o vacunadas frente a la COVID-19 fueron excluidas del estudio⁸, condiciones que distan considerablemente de la realidad actual, con un predominio de la variante Ómicron y la promoción de estrategias de

vacunación frente al COVID-19 para las poblaciones más vulnerables¹⁰.

El objetivo del presente estudio es describir el perfil de utilización de nirmatrelvir/ritonavir (Nrv/r) en la práctica asistencial, analizar las intervenciones farmacéuticas realizadas y evaluar la efectividad y seguridad del tratamiento en vida real.

MATERIAL Y MÉTODO

Población de estudio

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo en un Departamento de Salud con una población asignada de 290.532 habitantes. Se incluyeron todos los pacientes que tenían prescrito Nmv/r entre el 1 de abril y el 31 de diciembre de 2022. La selección de pacientes se realizó mediante el Sistema de Información de la Asistencia ambulatoria y prescripción electrónica (ABUCASIS®).

Variables de estudio

Para cada paciente se recogieron datos demográficos (edad y sexo) y clínicos (tipo de paciente ambulatorio o ingresado y dosis de vacunas frente al SARS-Cov2 administradas). Respecto al tratamiento con Nmv/r se registraron los siguientes datos: origen de la prescripción (centro de salud de atención primaria o servicio clínico hospitalario) y condiciones de priorización establecidas por la AEMPS⁹ a las que pertenecía el paciente y tratamiento antivírico dirigido contra la COVID-19 previo (remdesivir, Nmv/r, o anticuerpos monoclonales).

Las intervenciones farmacéuticas se recogieron como:

- Identificación de interacciones farmacológicas con el tratamiento concomitante mediante la herramienta Liverpool COVID-19 Interaction Checker¹¹.
- Recomendación de modificación de medicación concomitante por interacción farmacológica moderada-grave guiada por las recomendaciones de University of Liverpool¹¹
- Existencia de contraindicación (consultada en ficha técnica y Liverpool COVID-19 Interaction Checker¹¹)
- Necesidad de ajuste de dosis por insuficiencia renal⁶

El estudio de la efectividad del tratamiento con Nmv/r incluyó la progresión de la enfermedad y la muerte por cualquier causa a los 30 días tras finalizar el tratamiento. La progresión en pacientes ambulatorios

se consideró como visitas a urgencias/ hospitalización debido a COVID-19 y en pacientes ingresados como ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos y/o necesidad de ventilación mecánica. En cuanto a la seguridad de Nmv/r se registraron los efectos adversos notificados por los pacientes y la necesidad de suspensión del tratamiento por aparición de reacciones adversas graves.

Todas estas variables se obtuvieron de la historia clínica electrónica y del programa de prescripción electrónica.

Análisis de datos

Las variables cuantitativas se analizaron utilizando la media e intervalo de confianza al 95% (IC95%) o mediana y rango intercuartílico (RIQ), según la distribución normal o no de las variables, y las variables categóricas se describieron mediante frecuencias y porcentajes.

Las medidas de frecuencia se compararon realizando la prueba de chi-cuadrado y en caso necesario la corrección de Yates o el método exacto de Fisher. El análisis estadístico se realizó mediante la aplicación Stata® versión 14.2

RESULTADOS

En el periodo de estudio se identificaron un total de 149 prescripciones de Nmv/r, correspondientes a 133 pacientes. Las características de los pacientes se recogen en la Tabla 1.

El 85,9% (N=128) de las prescripciones de Nmv/r fueron realizadas principalmente en el ámbito hospitalario y el 14,1% (N=21) en centros de salud de atención primaria. Los servicios clínicos prescriptores se muestran en la Tabla 2.

De total de las prescripciones, el 12,8% (N=19) no iniciaron tratamiento. Los motivos fueron: 42,1% (N=8) no recogida voluntaria del tratamiento, 26,3% (N=5) contraindicación debido a interacciones farmacológicas, 10,5% (N=2) incumplimiento de las condiciones de priorización de la AEMPS, 10,5% (N=2) tratamiento no indicado (>5 días de síntomas), 5,3% (N=1) contraindicación por estar recibiendo hemodiálisis y 5,3% (N=1) disfgaia.

De los 5 pacientes, en los que existió contraindicación por interacción farmacológica, los fármacos implicados fueron opiáceos (tramadol), hipocolesterolesmiantes (atorvastatina), anticoagulantes orales directos (rivaroxabán), inmunosupresores (tacrólimus) y bloqueantes adrenérgicos $\alpha 1$ (silodosina).

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de los pacientes con prescripción de Nmv/r.

Variable	Resultado
Edad (mediana, RIQ)	67 (55-78)
Sexo (N,%)	
Mujeres	62 (46,6)
Hombres	71 (53,4)
Tipo de paciente (N,%)	
Ambulatorio	106 (71,1)
Ingresado	43 (28,9)
No vacunados (N, %)	10 (6,7)
Dosis de vacunas recibidas (mediana, RIQ)	3 (2-3)

RIQ: rango intercuartílico; N: número

Tabla 2. Servicios clínicos prescriptores de Nmv/r.

Servicio clínico	N(%)
Hematología	50 (33,6)
Medicina Interna	49 (32,9)
Urgencias	26 (17,4)
Medicina de familia	21 (14,1)
Neumología	3 (2)

N: número

Tabla 3. Condiciones de alto riesgo priorizadas en adultos de la AEMPS.

Grupo de Priorización	N(%)
Personas inmunocomprometidas y con otras condiciones de alto riesgo, independientemente del estado de vacunación	101 (67,8)
Personas no vacunadas con más de 80 años	9 (6)
Personas no vacunadas con menos de 65 años y con al menos un factor de riesgo para progresión	5 (3,4)
Personas vacunadas hace más de 6 meses con más de 65 años y con al menos un factor de riesgo para progresión	20 (13,4)

N: número

Los criterios de priorización y factores de riesgo de progresión asociados a la prescripción de Nmv/r establecidos por la AEMPS se muestran en la Tabla 3 y 4, respectivamente.

Aunque 14 prescripciones no cumplían estos criterios de priorización, en 12 casos se inició el tratamiento tras la decisión de un comité multidisciplinar.

Un total de 11 pacientes habían recibido previamente tratamiento antivírico específico, 18,2% (N=2) remdesivir y 81,8% (N=9) tratamiento previo con Nmv/r.

De los 115 pacientes (correspondientes a 130 prescripciones) que iniciaron tratamiento, la validación farmacéutica identificó que el 40,6% (N=54) presentaban una o más interacciones farmacológicas moderadas-graves con la medicación concomitante. Las intervenciones realizadas fueron: 54,3% (N=50) suspensión temporal del fármaco concomitante, 35,9% (N=33) monitorización de los efectos adversos, 6,5% (N=6) ajuste de dosis y 3,3% (N=3) cambio de tratamiento. Los medicamentos implicados, el número de pacientes afectados y las intervenciones

Tabla 4. Factores de riesgo de progresión en adultos establecidas por la AEMPS.

Factor de riesgo	N(%)
Enfermedad renal crónica: Pacientes con estadios de enfermedad renal crónica 4 ó 5.	5 (20)
Enfermedad hepática crónica: pacientes con una clasificación en la escala de Child-Pugh clase B o C.	0 (0)
Enfermedad neurológica crónica (Esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, miastenia gravis o enfermedad de Huntington)	2 (8)
Enfermedades cardiovasculares. Antecedentes de: infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio, insuficiencia cardíaca, angina de pecho con nitroglicerina prescrita, injertos de revascularización coronaria, intervención coronaria percutánea, endarterectomía carotídea y derivación aórtica.	6(24)
Enfermedad pulmonar crónica: EPOC de alto riesgo y asma con requerimiento de tratamiento diario.	6 (24)
Diabetes con afectación de órgano diana.	4 (16)
Obesidad (IMC $\geq$ 35).	1 (4)
Bajo peso (IMC $\leq$ 18,5).	1 (4)

N: número, IMC: Índice de masa corporal

realizadas, tras validación farmacéutica, se muestran en la Tabla 5.

El 16,9% (N=23) de los pacientes que recibieron el tratamiento requirieron ajuste de dosis por insuficiencia renal.

Respecto a la efectividad, los datos agrupados y por situación (pacientes ambulatorios/ingresados) que iniciaron el tratamiento se muestran en la Tabla 6.

De los 19 pacientes que no iniciaron el tratamiento, el 89,5% (17) no presentó progresión de la enfermedad, mientras que el 10,5% (N=2) progresó y un paciente fue exitus.

Dos pacientes (1,5%) suspendieron el tratamiento por efectos adversos. Las reacciones adversas reportadas fueron tiritona, cansancio y falta de apetito.

DISCUSIÓN

La prescripción de Nmv/r se ha realizado mayoritariamente en pacientes ambulatorios (71,1%), vacunados (93,3%), con una mediana de edad de 67 años y con algún factor de riesgo o comorbilidad. Estas características difieren de la población incluida en el ensayo clínico que evaluó la eficacia de Nmv/r, donde la mediana de edad que recibió tratamiento fue de 45 años y no se incluyeron pacientes vacunados ni hospitalizados⁸. Sin embargo, si es similar a otros estudios en vida real como el estudio de Najjar-Debbiny et al.¹² donde la media de edad fue de 68,5 años y el 77,8% de los pacientes habían recibido al menos dos dosis de la vacuna frente al SARS-CoV-2 o el estudio

de Wong et al.¹³ con un 85,9% de pacientes mayores de 60 años y el 33,4% de vacunaciones completas.

El 85,9% de las prescripciones se realizaron en el ámbito hospitalario. Las especialidades médicas que mayoritariamente realizaron las prescripciones fueron hematología y medicina interna. Esta distribución se puede deber al riesgo de inmunodepresión frecuente en pacientes hematológicos y al manejo por parte de medicina interna, especialmente de la unidad de enfermedades infecciosas, de los pacientes con COVID-19. La baja prescripción procedente de atención primaria coincide con otros estudios que proponen como posibles causas la presencia de variantes diferentes de SARS-CoV-2 a la del estudio pivotal, la menor letalidad del virus, el manejo complicado de las interacciones, el circuito de validación y dispensación complejo y la preocupación por un rebote viral observado después del tratamiento¹⁴.

Las condiciones de priorización más frecuentes fueron un estado inmunocomprometido (67,8%) y personas vacunadas hace más de 6 meses con más de 65 años y con al menos un factor de riesgo para progresión (13,4%). Entre los factores de riesgo destacan las enfermedades cardiovasculares (24%), la enfermedad pulmonar crónica (24%) y la enfermedad renal crónica (20%). Sin embargo, las comorbilidades más frecuentes registradas en el ensayo EPIC-HR fueron índice de masa muscular (IMC) BMI $\geq$ 25 kg/m² (80,5%), el tabaquismo (39%), hipertensión (33%) y diabetes mellitus (12,2%). El perfil de comorbilidades difiere entre los estudios en vida real disponibles,

Tabla 5. Fármacos que presentan interacción con NmV/r e intervención realizada.

FÁRMACO	PACIENTES (N, %)	INTERVENCIÓN (N)
Acenocumarol	3 (3,3)	Monitorización (2) Suspensión temporal (1)
Ácido Micofenólico	1 (1,1)	Monitorización (1)
Amitriptilina	2 (2,2)	Monitorización (2)
Amlodipino	12 (13)	Ajuste de dosis (2) Monitorización (6) Suspensión temporal (4)
Apixabán	2 (2,2)	Monitorización (1) Suspensión temporal (1)
Atorvastatina	15 (16,3)	Monitorización (2) Suspensión temporal (13)
Clonazepam	1 (1,1)	Suspensión temporal (1)
Dabigatrán	2 (2,2)	Ajuste de dosis (1) Monitorización (1)
Diazepam	2 (2,2)	Suspensión temporal (1)
Digoxina	3 (3,3)	Ajuste de dosis (1) Monitorización (1) Suspensión temporal (1)
Domperidona	1 (1,1)	Modificación de fármaco (1)
Doxazosina	6 (6,5)	Monitorización (4) Suspensión temporal (2)
Edoxabán	1 (1,1)	Monitorización (4)
Elvitegravir/ Cobicistat	1 (1,1)	Monitorización (1)
Fentanilo	2 (2,2)	Monitorización (2)
Haloperidol	2 (2,2)	Monitorización (2)
Ibrutinib	1 (1,1)	Suspensión temporal (1)
Irbesartan	1 (1,1)	Monitorización (1)
Ivabradina	1 (1,1)	Suspensión temporal (1)
Lercanidipino	1 (1,1)	Modificación de fármaco (1)
Manidipino	1 (1,1)	Modificación de fármaco (1)
Metamizol	1 (1,1)	Suspensión temporal (1)
Nilotinib	1 (1,1)	Suspensión temporal (1)
Pioglitazona	1 (1,1)	Monitorización (1)
Quetiapina	1 (1,1)	Suspensión temporal (1)
Rivaroxaban	1 (1,1)	Ajuste de dosis (1)
Rosuvastatina	4 (4,3)	Suspensión temporal (4)
Ruxolitinib	1 (1,1)	Ajuste de dosis (1)
Silodosina	1 (1,1)	Suspensión temporal (1)
Simvastatina	5 (5,4)	Suspensión temporal (5)
Solifenacina	1 (1,1)	Monitorización (1)
Tadalafilo	1 (1,1)	Suspensión temporal (1)
Tamsulosina	3 (3,3)	Suspensión temporal (3)
Tramadol	4 (4,3)	Monitorización (2) Suspensión temporal (2)
Trazodona	1 (1,1)	Suspensión temporal (1)
Valsartan	1 (1,1)	Monitorización (1)
Venetoclax	1 (1,1)	Suspensión temporal (1)
Vortioxetina	1 (1,1)	Monitorización (1)
Zolpidem	2 (2,2)	Suspensión temporal (2)

N: número

Tabla 6. Resultados de efectividad

Resultado	Total (N, %)	Ambulatorios (N, %)	Ingresados (N, %)
No progresión de la Enfermedad	113 (86,9)	85 (91,4)	28 (75,7)
Progresión de la enfermedad	17 (13,1)	8 (8,6)	9 (24,3)
Exitus en 30 días tras fin del tratamiento	7 (5,4)	1 (1,1)	6 (16,2)

N: número

destacando factores como la hipertensión, la obesidad, la diabetes, enfermedades neurológicas^{12,13,15}. Más similar es el perfil de comorbilidades observado en el estudio de Del Borgo et al., con una mayor frecuencia de pacientes inmunocomprometidos y con enfermedades cardiovasculares¹⁶. Este diferente perfil se puede deber a la desigual distribución de patologías y comorbilidades en las diferentes áreas geográficas, aunque también a las condiciones de utilización establecidas en cada región.

Nmv/r presenta un alto riesgo de interacciones medicamentosas clínicamente relevantes¹⁷. Los pacientes en tratamiento con fármacos que se metabolizaban altamente por el citocromo CYP3A4, o con inductores del CYP3A4 fueron excluidos del ensayo EPIC-HR⁸. En nuestro estudio el 40% de los pacientes presentaba interacciones moderadas-graves que precisaban de un ajuste de la medicación. Los fármacos implicados con mayor frecuencia fueron atorvastatina y amlodipino. La principal intervención fue la suspensión temporal del medicamento concomitante, seguida de la monitorización de posibles efectos adversos. Sólo en 5 casos no se inició el tratamiento por la potencial interacción. Otros estudios describen cifras más altas (85%) de posibles interacciones¹⁴. Esta diferencia se puede deber a que la identificación de interacciones puede variar en función de las características de la población, las comorbilidades, los tratamientos concomitantes y la disponibilidad de nuevos estudios y datos sobre dichas interacciones. La evaluación actualizada de las interacciones es fundamental previo al inicio del tratamiento con Nmv/r para garantizar la seguridad del tratamiento.

En nuestro estudio, los datos de progresión de la enfermedad difieren notablemente entre los pacientes ambulatorios (8,4%) y los hospitalizados (24,3%). Comparado con el ensayo EPIC-HR, en nuestra cohorte de pacientes (no hospitalizados) se observa una mayor frecuencia de progresión de la

enfermedad (0,77% vs 8,4%)⁸. Otros estudios en vida real en pacientes no hospitalizados muestran una incidencia de progresión de la enfermedad del 4,5%¹⁶, también superior a la observada en el estudio pivotal, aunque inferior a la observada en nuestro estudio. Estas diferencias se pueden deber a que los pacientes presentan un perfil de comorbilidades diferentes y una mediana de edad mayor. Respecto a la mortalidad a los 28 días, también difiere notablemente entre pacientes hospitalizados (16,1%) y no hospitalizados (1,1%). Datos procedentes de estudios en pacientes hospitalizados muestran supervivencias a los 28 días del 89,6%, ligeramente superior a la observada en nuestra cohorte¹⁷. La diferencia de efectividad entre los pacientes hospitalizados y no hospitalizados sugiere que Nmv/r es más efectivo cuando se administra en etapas tempranas de la enfermedad o en enfermedad menos grave. Un reciente metaanálisis muestra datos a favor en la tasa de mortalidad (OR = 0,25; IC95 %: 0,14–0,45) y tasa de hospitalización (OR = 0,40; IC del 95 %: 0,24–0,69) en los pacientes tratados con Nmv/r frente a los que no reciben el tratamiento¹⁸. Nuestra cohorte no dispone de grupo control, solo de datos procedentes de 19 pacientes que no recibieron el tratamiento por diferentes motivos. En estos pacientes la tasa de progresión fue del 10,5%.

En términos de seguridad, el ensayo pivotal y otros estudios reportan incidencias de entre el 12–22% de efectos adversos^{8,19}. En nuestro estudio la falta de un seguimiento proactivo sólo ha permitido identificar aquellas reacciones adversas que han conllevado la suspensión del tratamiento, lo que explicaría la menor incidencia de efectos adversos registrados.

La principal limitación de este estudio es la naturaleza retrospectiva, la ausencia de un grupo de control no tratado y el corto periodo de seguimiento.

En conclusión, nuestros resultados muestran efectividad y seguridad de Nmv/r como tratamiento

para pacientes con COVID-19 (incluso ante las nuevas variantes del virus). Sin embargo, la efectividad observada en práctica clínica real fue inferior a la eficacia reportada en el ensayo clínico pivotal, aunque presentó un mejor perfil de tolerancia. El elevado número de interacciones identificadas que requirieron intervención (2 de cada 5 prescripciones), así como los ajustes de dosis por función renal, pone de manifiesto la importancia de realizar un adecuado seguimiento farmacoterapéutico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Enfermedad por SARS-CoV-2 en España [citado 25 abril 2023]. Ministerio de Sanidad. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/situacionActual.htm>
2. Rivasi G, Bulgaresi M, Mossello E, et al. Course and lethality of SARS-CoV-2 epidemic in nursing homes after vaccination in Florence, Italy. *Vaccines* (Basel). 2021;9(10):1174.
3. Christie A, Mbaeyi SA, Walensky RP. CDC interim recommendations for fully vaccinated people: an important first step. *JAMA*. 2021;325(15):1501–1502.
4. Chen J, Ali F, Khan I, Zhu YZ. Recent progress in the development of potential drugs against SARS-CoV-2. *Curr Res Pharmacol Drug Discov*. 2021;2:100057.
5. Lee T, Murthy A, Del Corpo O, Senecal J, Butler-Laporte G. Remdesivir for the treatment of COVID-19: a systemic review and meta-analysis. *Clin. Microbiol. Infect.* 2022;28: 1203-10.
6. Ficha técnica Paxlovid®. [Citado 21 febrero 2023]. Agencia Española del Medicamento y Producto Sanitario. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/detalle.html?nregistro=1221625001>
7. Lamb YN. Nirmatrelvir Plus Ritonavir: First Approval. *Drugs*. 2022 Apr;82(5):585-591.
8. Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, Abreu P, Bao W, Wisemandle W, Baniecki M, Hendrick VM, Damle B, Simón-Campos A, Pypstra R, Rusnak JM; EPIC-HR Investigators. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med*. 2022;386(15):1397-1408.
9. Criterios para valorar la administración de las nuevas alternativas terapéuticas antivirales frente a la infección por SARS-CoV-2. [Citado 26 febrero 2023]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 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/>.
10. Reis S, Metzendorf MI, Kuehn R, Popp M, Gagyor I, Kranke P, Meybohm P, Skoetz N, Weibel S. Nirmatrelvir combined with ritonavir for preventing and treating COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;20(9):CD015395.
11. Liverpool COVID-19 Interactions [Base de datos en Internet]. University of Liverpool. [citado 26 febrero 2023]. Disponible en: <https://www.covid19-druginteractions.org/checker>
12. Najjar-Debbiny R, Gronich N, Weber G, Khoury J, Amar M, Stein N, Goldstein LH, Saliba W. Effectiveness of Paxlovid in Reducing Severe Coronavirus Disease 2019 and Mortality in High-Risk Patients. *Clin Infect Dis*. 2023 Feb 8;76(3):e342-e349.
13. Wong CKH, Au ICH, Lau KTK, Lau EHY, Cowling BJ, Leung GM. Real-world effectiveness of molnupiravir and nirmatrelvir plus ritonavir against mortality, hospitalisation, and in-hospital outcomes among community-dwelling, ambulatory patients with confirmed SARS-CoV-2 infection during the omicron wave in Hong Kong: an observational study. *Lancet*. 2022 Oct 8;400(10359):1213-1222.
14. Sotoca-Momblona JM, Rovira-Illamola M. Estudio de utilización de nirmatrelvir/ritonavir en tres centros de atención primaria durante 2022. *Ars Pharm*. 2023 Dic [citado 27 febrero 2023]; 64(4):342-347. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2340-98942023000400003&lng=es&nrm=iso.
15. Aggarwal NR, Molina KC, Beaty LE, Bennett TD, Carlson NE, Mayer DA, Peers JL, Russell S, Wynia MK, Ginde AA. Real-world use of nirmatrelvir-ritonavir in outpatients with COVID-19 during the era of omicron variants including BA.4 and BA.5 in Colorado, USA: a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2023 Jun;23(6):696-705.
16. Del Borgo C, Garattini S, Bortignon C, Carraro A, Di Trento D, Gasperi A, Grimaldi A, De Maria SG, Corazza S, Tieghi T, et al. Effectiveness, Tolerability and Prescribing Choice of Antiviral Molecules Molnupiravir, Remdesivir and Nirmatrelvir/r: A Real-World Comparison in the First Ten Months of Use. *Viruses* 2023, 15, 1025.
17. Kim, Y., Ryu, J. Y., Kim, H. U., & Lee, S. Y. (2023). Computational prediction of interactions between Paxlovid and prescription drugs. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 120(12).

- 18.** Wong CKH, Au ICH, Lau KTK, Lau EHY, Cowling BJ, Leung GM. Real-world effectiveness of early molnupiravir or nirmatrelvir-ritonavir in hospitalised patients with COVID-19 without supplemental oxygen requirement on admission during Hong Kong's omicron BA. 2 wave: a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2022;22:1681-1693.
- 19.** Amani B, Amani B. Efficacy and safety of nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid) for COVID-19: A rapid review and meta-analysis. *J Med Virol.* 2023 Feb;95(2):e28441.
- 20.** González-Gómez A, Caro-Teller JM, González-Barrios I, Castro-Frontiñán A, Rodríguez-Quesada PP, Ferrari-Piquero JM. Safety profile of nirmatrelvir-ritonavir Evidence of adverse events due to DDIs. *FarmaciaHospitalaria* 2023. [citado 5 marzo 2023]. Disponible en: <https://www.revistafarmaciahospitalaria.es/es-translated-article-safety-profile-nirmatrelvir-ritonavir-articulo-S1130634323009212>.