

Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Original

Infección leve por SARS-CoV-2 en pacientes vulnerables: implantación de una vía clínica de tratamiento precoz



Héctor Pinargote-Celorio^{a,1}, Silvia Otero-Rodríguez^{a,1}, Pilar González-de-la-Aleja^a, Juan-Carlos Rodríguez-Díaz^{b,c}, Eduardo Climent^{d,e}, Pablo Chico-Sánchez^f, Gerónima Riera^d, Pere Llorens^{g,h}, Marta Aparicioⁱ, Inés Montiel^j, Vicente Boix^{a,h}, Óscar Moreno-Pérez^{h,k}, José-Manuel Ramos-Rincón^{h,l,2} y Esperanza Merino^{a,*,2}

^a Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital General Universitario Dr. Balmis, Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL), Alicante, España

^b Servicio de Microbiología, Hospital General Universitario Dr. Balmis, Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL), Alicante, España

^c Departamento de Producción Vegetal y Microbiología, Universidad Miguel Hernández, Elche, Alicante, España

^d Servicio de Farmacia, Hospital General Universitario Dr. Balmis, Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL), Alicante, España

^e Área de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Universidad Miguel Hernández, Elche, Alicante, España

^f Servicio de Medicina Preventiva, Hospital General Universitario Dr. Balmis, Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL), Alicante, España

^g Servicio de Urgencias, Unidad de Corta Estancia y Hospitalización a Domicilio, Hospital General Universitario Dr. Balmis, Instituto de Investigación Biomédica y Sanitaria de Alicante (ISABIAL), Alicante, España

^h Departamento de Medicina Clínica, Universidad Miguel Hernández, Elche, Alicante, España

ⁱ Farmacia de Atención Primaria, Hospital General Universitario Dr. Balmis, Alicante, España

^j Dirección de Atención Primaria, Hospital General Universitario Dr. Balmis, Instituto de Investigación Biomédica y Sanitaria de Alicante (ISABIAL), Alicante, España

^k Sección de Endocrinología, Hospital General Universitario Dr. Balmis, Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL), Alicante, España

^l Servicio de Medicina Interna, Hospital General Universitario Dr. Balmis, Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL), Alicante, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 15 de septiembre de 2022

Aceptado el 20 de noviembre de 2022

On-line el 6 de diciembre de 2022

Palabras clave:

SARS-CoV-2

COVID-19

Vía clínica

Remdesivir

Nirmatrelvir/ritonavir

Sotrovimab

Tratamiento no hospitalizados

RESUMEN

Introducción: El objetivo del manuscrito es describir la vía clínica de tratamiento precoz de pacientes con infección aguda por SARS-CoV-2 y evaluar los primeros resultados de su implementación.

Métodos: Estudio descriptivo y retrospectivo de la implementación de una vía clínica de tratamiento en pacientes no hospitalizados (del 1 de enero al 30 de junio de 2022). Elaboración de vía clínica: sistemas de detección y derivación desde Atención Primaria, Servicio de Urgencias, especialidades médicas y sistema de detección automatizada; evaluación clínica y administración de tratamiento en hospital de día COVID-19, y seguimiento clínico posterior. Variables explicativas: demográficas, comorbilidad, estado vacunal, vías de derivación y administración de tratamiento. Variables de resultado: hospitalización y muerte a los 30 días, toxicidad grado 2-3 relacionada con el tratamiento.

Resultados: Se administró tratamiento a 262 pacientes (53,4% mujeres, mediana de edad 60 años). Criterio de indicación de tratamiento: inmunosupresión (68,3%), y la combinación de edad, estado vacunal y comorbilidad en el resto. El 47,3% de los pacientes recibieron remdesivir, el 35,9% nirmatrelvir/ritonavir, el 13,4% sotrovimab y el 2,4% tratamiento combinado, con una mediana de 4 días tras el inicio de síntomas. El 6,1% de los pacientes precisó ingreso hospitalario, el 3,8% por progresión de COVID-19. Ningún paciente falleció. El 18,7% presentaron toxicidad grado 2-3: 89,8% disgeusia y sabor metálico relacionado con nirmatrelvir/ritonavir. Siete pacientes interrumpieron tratamiento por toxicidad.

Conclusión: La creación e implementación de una vía clínica para pacientes no hospitalizados con infección por SARS-CoV-2 es efectiva y permite la accesibilidad temprana y la equidad de los tratamientos actualmente disponibles.

© 2022 Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: merino.luc@gva.es (E. Merino).

¹ Ambos autores comparten primera autoría.

² Ambos autores comparten autoría principal.

Keywords:
 SARS-CoV-2
 COVID-19
 Clinical pathway
 Remdesivir
 Nirmatrelvir/ritonavir
 Sotrovimab
 Non-hospitalized treatment

Mild SARS-CoV-2 infection in vulnerable patients: Implementation of a clinical pathway for early treatment

A B S T R A C T

Introduction: The objective of this report is to describe the clinical pathway for early treatment of patients with acute SARS-CoV-2 infection and to evaluate the first results of its implementation.

Methods: This is a descriptive and retrospective study of the implementation of a clinical pathway of treatment in outpatients (January 1 to June 30, 2022). Clinical pathway: detection and referral systems from Primary Care, Emergency services, hospital specialities and an automated detection system; clinical evaluation and treatment administration in the COVID-19 day-hospital and subsequent clinical follow-up. Explanatory variables: demographics, comorbidity, vaccination status, referral pathways and treatment administration. Outcome variables: hospitalization and death within 30 days, grade 2–3 toxicity related to treatment.

Results: Treatment was administered to 262 patients (53.4% women, median age 60 years). The treatment indication criteria were immunosuppression (68.3%), and the combination of age, vaccination status and comorbidity in the rest; 47.3% of the patients received remdesivir, 35.9% nirmatrelvir/ritonavir, 13.4% sotrovimab and 2.4% combined treatment with a median of 4 days after symptom onset. Hospital admission was required for 6.1% of the patients, 3.8% related to COVID-19 progression. No patient died. Toxicity grade 2–3 was reported in 18.7%, 89.8% dysgeusia and metallic taste related to nirmatrelvir/ritonavir. Seven patients discontinued treatment due to toxicity.

Conclusion: The creation and implementation of a clinical pathway for non-hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection is effective and it allows early accessibility and equity of currently available treatments.

© 2022 Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

En el inicio de la pandemia por SARS-CoV-2, los esfuerzos terapéuticos se centraron en los pacientes hospitalizados con enfermedad COVID-19 moderada-grave. Posteriormente, tras la identificación de las poblaciones con mayor riesgo de enfermedad grave y mortalidad, se han desarrollado ensayos clínicos en el tratamiento precoz de la infección, con el objetivo de prevenir su progresión a enfermedad grave. Durante 2021 se abre un nuevo campo en el tratamiento de la infección aguda por SARS-CoV-2 con el desarrollo de anticuerpos monoclonales dirigidos contra proteínas virales (bamlanivimab/etesivimab¹, casirivimab/imdevimab² y sotrovimab³), así como antivirales (remdesivir administrado en pauta de 3 días⁴, nirmatrelvir/ritonavir⁵ y molnupiravir⁶).

Dada la limitada disponibilidad de estos tratamientos, desde las agencias reguladoras (como los National Institutes of Health de Estados Unidos o la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [AEMPS]) se han establecido condiciones clínicas que priorizan poblaciones de mayor riesgo en las que estarían indicados estos tratamientos⁷.

En España, ante el inicio de la nueva ola epidémica producida por la variante ómicron (diciembre 2021-enero 2022), únicamente se disponía de remdesivir como tratamiento para pacientes con infección leve no hospitalizados. Posteriormente, se produjo una introducción gradual de los nuevos fármacos (regulada por la AEMPS), con la incorporación de sotrovimab (versión 2, 20 de enero de 2022) y nirmatrelvir/ritonavir o molnupiravir (versión 3, 24 marzo de 2022). En estas 2 últimas versiones se han ampliado los criterios de indicación de tratamiento (versión 4 y 5, 30 de mayo y 2 de agosto de 2022, respectivamente)⁸.

Desde el equipo PROA (equipo de optimización en tratamiento de las infecciones) de nuestro centro, nos propusimos en enero de 2022 optimizar el tratamiento de pacientes con infección aguda por SARS-CoV-2 con riesgo de progresión según los criterios de priorización de la AEMPS.

El objetivo de este manuscrito es describir esta vía clínica establecida y evaluar los primeros resultados de su implementación.

Métodos

Estudio descriptivo de la implementación de una vía clínica de identificación, derivación y tratamiento antiviral precoz de los pacientes con infección por SARS-CoV-2 y elevado riesgo de progresión en nuestro Departamento de Salud (población de referencia: 280.000 habitantes). Evaluación de la efectividad de la vía clínica de los pacientes que recibieron tratamiento antiviral en el hospital de día COVID-19 (HD_COVID19).

Diseño e implementación de la vía clínica

Se estructuró una vía clínica basada en la identificación y derivación de pacientes, con la coordinación de la Unidad de Enfermedades Infecciosas dirigida a Atención Primaria, Urgencias y especialidades hospitalarias. Se creó el HD_COVID19 y una consulta para seguimiento clínico en las instalaciones del Hospital Polivalente de nuestro centro, con la atención de 2 facultativos de la Unidad de Enfermedades Infecciosas y 3 recursos de enfermería (uno para seguimiento telefónico), con dedicación parcial de aproximadamente el 20% de la jornada laboral.

Detección y derivación de pacientes

Detección automatizada. Para facilitar la detección de pacientes con menor tiempo de evolución de la infección, se diseñó un sistema de detección automatizada de candidatos a tratamiento mediante:

- Generación de una base de datos de pacientes del Departamento de Salud (según criterios de priorización de la AEMPS): condiciones médicas o tratamiento farmacológico. Esta base de datos (base I) se elaboró a partir del sistema de asistencia ambulatoria de la Agencia de Salud y del registro del Servicio de Farmacia (**tabla 1**).

- Generación diaria por parte del Servicio de Microbiología de pacientes con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 (RT-PCR o antígeno) (base II).

- Cruce diario de ambas bases (base I y base II), lo que permitía la identificación de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes can-

Tabla 1

Fuentes de registros de pacientes inmunodeprimidos o con otras condiciones de alto riesgo para elaboración de base de datos de referencia de la vía automatizada

Registro de Atención Primaria (SIA)

- Diagnósticos*
- Trasplante órgano sólido
- Trasplante médula ósea
- Enfermedad renal crónica estadio 5 (tratamiento sustitutivo renal: hemodiálisis o diálisis peritoneal)
- Infección virus de la inmunodeficiencia humana
- Fibrosis quística
- Síndrome de Down > 40 años

Tratamientos: registro de prescripción de Atención Primaria

- Metotrexato
- Leflunomida
- 6-mercaptopurina
- Azatioprina

Ciclosporina, micofenolato, tacrolimus, sirolimus y everolimus

Registro Servicio de Farmacia Hospitalaria y Unidad Farmacia Paciente**Externos**

- Quimioterapia mielotóxica (6 últimos meses)
- Administración de fármacos en los últimos 6 meses
- Anticuerpos monoclonales anti-CD20
- Inhibidores de la proliferación de células B
- Proteínas de fusión supresoras de linfocitos T
- Inhibidores de la interleucina 1
- Anticuerpos monoclonales anti-CD52
- Moduladores del receptor de la esfingosina-1-fosfato
- Inhibidores de la proteína cinasa
- Inhibidores de la familia janus cinasa

didatos a tratamiento. Revisión y evaluación por parte del equipo de la Unidad de Enfermedades Infecciosas.

Detección y derivación desde otras especialidades. Difusión de información para la derivación al HD_COVID19 de posibles candidatos a tratamiento en 3 áreas:

- Especialidades médicas hospitalarias con pacientes en riesgo de progresión: se presentaron los criterios de tratamiento y derivación en sesión clínica y mediante difusión de la información por correo electrónico.

- Servicio de Urgencias: se realizó un *check-list* de criterios para evaluación de tratamiento y derivación al HD_COVID19, presentada en sesiones clínicas.

- Atención Primaria: presentación de criterios de derivación en sesiones clínicas con el equipo PROA de Atención Primaria (coordinadores centros de salud, referentes PROA).

La derivación se realizó de forma telefónica o mediante interconsulta en el sistema informático hospitalario.

Se realizó actualización continua en función de los nuevos documentos de regulación emitidos por parte de la AEMPS y la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios de la Consejería de Sanidad. Se realizó infografía con los criterios de tratamiento y vías de derivación disponible en la intranet y en la página web del equipo PROA.

Evaluación de pacientes en el Hospital de día COVID-19

Evaluación telefónica inicial del paciente. Independientemente de la vía de derivación, se realizaba revisión de la historia clínica y tras confirmar al paciente como candidato a tratamiento, se establecía contacto telefónico para la evaluación de los síntomas con citación en HD_COVID19.

Evaluación clínica en el HD_COVID19. Con evaluación clínica directa, extracción analítica, prescripción y administración de tratamiento.

Indicación de tratamiento. Según las condiciones clínicas y los fármacos disponibles/autorizados, se estableció la indicación de tratamiento. Estos fueron: 1) sotrovimab, según los criterios establecidos por la AEMPS; 2) remdesivir como alternativa para pacientes con otros estados de inmunosupresión (no incluidos en los criterios de la AEMPS), o National Institutes of Health 1-2, y 3)

nirmatrelvir/ritonavir según actualización de la AEMPS v.3 (24-3-22)⁸.

Administración del tratamiento. El tratamiento se administró en el HD_COVID19. De forma excepcional, en pacientes dependientes o con dificultad de traslado, se administró en el domicilio, mediante la Unidad de Hospitalización a Domicilio.

Seguimiento clínico

En la atención de todos los pacientes se emitió un informe de asistencia dentro de la historia clínica electrónica del hospital, accesible desde Atención Primaria y desde otros centros del Departamento de Salud. Adicionalmente, en el caso de pacientes derivados por especialidades médicas hospitalarias se realizó contacto telefónico para informar del tratamiento administrado.

Se generó una aplicación informática mediante diagrama de flujos automáticos proporcionados por la plataforma AppSheet® (plataforma de desarrollo no-code de Google, LLC) para la gestión de los datos con registro de las principales variables y con generación de cita automatizada para seguimiento telefónico por parte de enfermería de la Unidad de Enfermedades Infecciosas.

Se realizó seguimiento hasta la resolución de los síntomas, con contacto final el día 30 tras la administración de tratamiento; en cada valoración telefónica se emitió un informe de seguimiento en la historia clínica electrónica.

Evaluación de resultados

El estudio incluyó una cohorte retrospectiva de pacientes derivados y atendidos en HD_COVID19 entre el 1 de enero y el 30 de junio de 2022. Se evaluó la implantación de la vía clínica y su efectividad siguiendo el protocolo establecido.

Variables explicativas

Se consideraron variables demográficas (edad, género, etnia/raza), sistema de derivación, comorbilidad asociada, criterio de indicación de tratamiento (estratificado según los criterios de priorización de la AEMPS), estado vacunal (número de dosis administradas), nivel de anticuerpos frente a proteína S cuantificados en BAU/ml (SARS-CoV-2 IgII Quant Reagent kit, Abbott) e infección por SARS-CoV-2 previa.

Variables de resultado

Para la evaluación de la vía clínica, se registró el número de sesiones clínicas. Se evaluó el número total de pacientes derivados, el medio de derivación y el porcentaje en que se indicó tratamiento.

Para la evaluación de la efectividad del tratamiento, se consideró como variable principal la hospitalización y/o muerte a los 30 días (excluyendo las producidas en las primeras 24 h de inicio del tratamiento) y como variables secundarias, la presencia de toxicidad grado 2-3 y la suspensión del tratamiento.

Análisis estadístico

Las variables categóricas se expresan como frecuencias y sus porcentajes; las variables continuas, mediante medias y desviaciones estándar o medianas y rango intercuartílico (RIC), dependiendo de si siguen o no una distribución normal. La fecha índice fue la fecha de valoración en el HD_COVID19, y la fecha final del seguimiento fue a los 30 días, a menos que esté censurado. El análisis estadístico de los resultados se ha realizado con el programa IBM® SPSS® versión 22 (IBM Corp., Armonk, NY). Una p < 0,050 se definió como estadísticamente significativa.

Aspectos éticos

El protocolo del estudio ha sido aprobado por el Comité Ético del hospital (PI2021) y al ser un estudio retrospectivo se ha solicitado la exención del consentimiento informado. Se ha seguido la guía de Buenas Prácticas Clínicas y la Declaración de Helsinki.

Resultados

Implementación y evaluación de la vía clínica

En el primer mes del estudio se elaboró una vía clínica de derivación de pacientes candidatos a tratamiento con la elaboración de infografías para el Servicio de Urgencias ([Fig. 1S](#)) y Atención Primaria ([Fig. 2S](#)), con difusión en el Departamento de Salud (mediante correo electrónico, intranet corporativa y difusión en la página web www.proabalmis.com). Se realizaron 6 sesiones clínicas con el Servicio de Urgencias, 5 con especialidades médicas hospitalarias y 3 con coordinadores y referentes PROA de Atención Primaria.

No se dispone de un registro completo de los pacientes derivados según la vía clínica durante todo el período del estudio. Se inicia el registro sistemático para la vía de detección automática desde el 1 de febrero de 2022, con tratamiento del 50,3% de los pacientes detectados (73/145), y desde el 1 de mayo para las vías de Urgencias y Atención Primaria, con tratamiento del 60,5% (72/119) y del 42,3% (33/78) de los pacientes derivados, respectivamente. La derivación desde las especialidades fue telefónica y no se dispone de registro hasta junio de 2022.

Administración y efectividad del tratamiento

Desde el 1 de enero al 30 de junio de 2022 se indicó tratamiento en 262 pacientes: 53,4% mujeres, con una mediana de edad de 60 años (RIC 46–71,3). El 84,4% tenían la pauta de vacunación completa (con dosis de recuerdo). El 68,3% presentaban estados de inmunosupresión, con comorbilidades asociadas en más de la mitad de los pacientes ([tabla 2](#)).

Estos pacientes fueron derivados con porcentajes similares desde el sistema de detección automática, especialidades médicas hospitalarias y Servicio de Urgencias (32,8, 27,1 y 27,5%, respectivamente) y desde Atención Primaria en un 12,6% para el período completo del estudio, pero con distribución diferente a lo largo de los 6 meses ([fig. 1](#)). La detección automatizada fue la principal vía de derivación hasta el 1 de mayo de 2022.

Se pudo contactar a todos los pacientes referidos de todas las vías de derivación; en 5 casos (1,8%) hubo rechazo por parte del paciente para la administración del tratamiento.

El criterio de indicación de tratamiento, según las condiciones de alto riesgo establecidas en criterios de la AEMPS, fue mayoritariamente la inmunosupresión (68,3%). En el resto, la combinación de edad, estado vacunal y comorbilidad ([tabla 2](#)).

Se administró tratamiento con una mediana de 4 días (RIC 3–5) tras el inicio de los síntomas. El 47,3% de los pacientes recibieron remdesivir (n = 124), el 35,9% nirmatrelvir/ritonavir (n = 94), el 13,4% sotrovimab (n = 25) y el 2,4% tratamiento combinado (n = 9). Las características de los pacientes según el fármaco administrado se detallan en la [tabla 3](#).

El 6,1% de los pacientes precisó ingreso hospitalario (n = 16), 10 por progresión de la infección por SARS-CoV-2 (3,8% del total), con una mediana de estancia hospitalaria de 9 días (RIC 6,8–13,3). Ningún paciente precisó ventilación no invasiva, ingreso en unidad de críticos, ni falleció.

Presentaron toxicidad 49 pacientes (18,7%), siendo grado 2 en 42 (16,03%) y grado 3 en 6 (2,29%), principalmente en el grupo tratado

Tabla 2

Características de los pacientes tratados en el hospital de día COVID-19 (N = 262)

	n (%)
Aspectos demográficos	
Edad (años), mediana (RIC)	60 (46–71,3)
Sexo, mujer	140 (53,4)
Nacionalidad, no española	18 (6,9)
COVID previo	17 (6,5)
Vacunación (con una dosis de recuerdo)	221 (84,4)
Vía de derivación	
Cribado automático	86 (32,8)
Urgencias hospitalarias	72 (27,5)
Especialidades hospitalarias	71 (27,1)
Atención Primaria	33 (12,6)
Antecedentes, comorbilidad	
Hipertensión arterial	125 (47,7)
Diabetes mellitus	42 (16,0)
Índice de masa corporal > 30	49 (18,7)
Tabaquismo	81 (31,0)
Cardiovascular	41 (15,6)
Enfermedad renal crónica ^a	32 (12,2)
Diálisis	22 (8,4)
Enfermedad cardiovascular	13 (5,0)
Enfermedad pulmonar crónica	9 (3,4)
Asma	10 (3,8)
Inmunosupresión	179 (68,3)
Criterio de tratamiento	
Inmunosuprimidos	
Inmunomoduladores biológicos	116 (43,8)
Anti-CD20	46 (17,6)
Anti-TNF	43 (16,4)
Otros biológicos	11 (4,2)
Inhibidores de la JAK	8 (3,1)
Inhibidores de la proteína cinasa	8 (3,0)
Trasplante de órgano sólido ^b	25 (9,5)
Neoplasia con QT activa	17 (6,5)
Inmunomoduladores no biológicos	12 (4,6)
Infección VIH < 200 cél. CD4/μl	3 (1,1)
Imunodeficiencia primaria	3 (1,1)
Trasplante de progenitores hematopoyéticos	1 (0,4)
Otras causas de inmunosupresión	5 (1,9)
Otros criterios de tratamiento	
Edad avanzada, situación vacunal y comorbilidades	59 (22,5)
Hemodiálisis	14 (5,3)
No vacunados	8 (3,1)
Fibrosis quística	1 (0,4)
Síndrome de Down > 40 años	1 (0,4)
Tratamiento	
Días tras inicio de síntomas, mediana (RIC)	4 (3–5)
Remdesivir 3 días	124 (47,3)
Nirmatrelvir/ritonavir	94 (35,9)
Sotrovimab	35 (13,4)
Tratamientos combinados	9 (3,4)
Toxicidad	
Digestiva	49 (18,7)
Otras	44 (16,8)
Interrupción del tratamiento por toxicidad	5 (1,9)
	7 (2,7)
Niveles de priorización según NIH	
1. Inmunosuprimidos y no vacunados > 75 o > 65 años con factores de riesgo	179 (68,3)
2. No vacunados > 65 o < 65 años con factores de riesgo	8 (3,1)
3. Vacunados > 75 o > 65 años con factores de riesgo	47 (17,9)
4. Vacunados > 65 o < 65 años con factores de riesgo	28 (10,7)
Evolución	
Hospitalización	16 (6,1)
Hospitalización por COVID-19	10 (3,8)
Exitus a los 30 días	0 (0)

JAK: familia janus cinasa; NIH: National Institutes of Health; QT: quimioterapia; RIC: rango intercuartílico; TNF: factor de necrosis tumoral; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

^a Filtrado glomerular < 30 mL/min/m².

^b Trasplante: renal (n = 16), hepático (n = 6), cardíaco (n = 2), otros (n = 2).

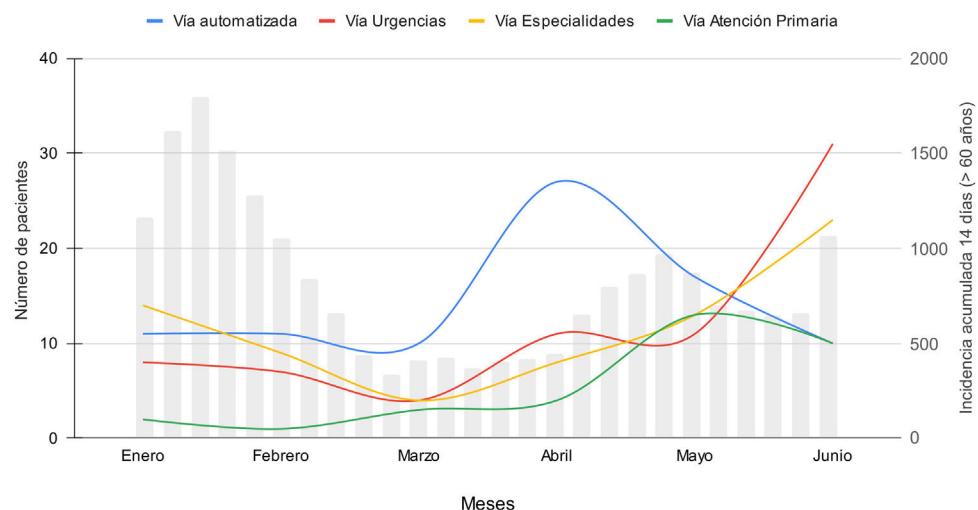


Figura 1. Evolución de las vías de detección a lo largo de los 6 meses del estudio (relacionado con la incidencia poblacional de derivación por infección SARS-CoV-2).

Tabla 3

Características de los pacientes tratados en el hospital de día COVID-19 según el fármaco administrado

	Remdesivir	Nirmatrelvir/ritonavir	Sotrovimab
<i>N</i>	124	94	35
Edad (años), mediana (RIC)	62 (50,3-71)	62 (44,8-74,5)	53 (42-65)
Sexo, mujer	56 (45,2)	59 (62,8)	18 (51,4)
Vacunación con booster	104 (83,9)	80 (85,1)	30 (85,7)
Ac posvacunales > 260 BAU (n = 140)	5/12 (42,7)	39/93 (41,5)	6/35 (17,1)
Infección SARS-CoV-2 previa	6 (4,8)	7 (7,4)	1 (2,9)
Comorbilidad	80 (64,5)	36 (38,3)	15 (42,9)
Criterio indicación tratamiento			
Inmunosupresión	83 (66,9)	56 (59,6)	32 (91,4)
Comorbilidad/vacunación	41 (33,1)	38 (40,4)	3 (8,6)
Toxicidad grado 2-3	2 (1,6)	42 (44,7)	1 (2,9)
Hospitalización			
Día 30 postratamiento	8 (6,5)	3 (3,2)	3 (8,6)
Por progresión COVID	5 (4)	2 (2,1)	1 (2,9)
Exitus día 30	0	0	0

Número de pacientes (%), salvo que se especifique lo contrario. Se excluyeron 9 pacientes con tratamiento combinado.

Ac: anticuerpos; RIC: rango intercuartílico.

con nirmatrelvir/ritonavir, con disgeusia y sabor metálico en 44 pacientes (89,8%) y suspensión del tratamiento en 6 de ellos (6,1%), por grado 3 de toxicidad. Tres presentaron intolerancia gastrointestinal grado 2 por remdesivir, con suspensión del tratamiento tras la primera dosis en un paciente, y otro paciente tratado con remdesivir presentó una leve elevación de las transaminasas (AST y ALT × 2), finalizando el ciclo de tratamiento. Un paciente presentó náuseas con sotrovimab.

No hubo pérdidas de seguimiento en las valoraciones telefónicas por enfermería hasta la resolución de los síntomas y se pudo contactar a todos los pacientes o sus familiares el día 30 postratamiento para la evaluación del desenlace.

Discusión

En nuestra experiencia, la implementación de una vía clínica estructurada para tratamiento antiviral ambulatorio ha permitido la identificación, derivación y tratamiento efectivo de pacientes con infección por SARS-CoV-2 y riesgo elevado de progresión a enfermedad grave.

Durante los primeros meses de 2022, el tratamiento de la infección aguda por SARS-CoV-2 ha sido un reto en nuestro sistema sanitario. En primer lugar, porque su indicación ha estado determinada por criterios establecidos en las sucesivas actualizaciones de la AEMPS. En segundo, por la ausencia de alternativa oral (disponible

desde el 24 de marzo de 2022), lo que supuso una dificultad para su administración. En tercero, por la necesidad de difusión de la información entre diferentes especialistas que atienden a los pacientes. En cuarto, porque debería garantizarse la adecuada indicación en función de la evidencia disponible, así como el seguimiento posterior. Y en último lugar, por el estrecho margen de tiempo tras el inicio de los síntomas que garantice la eficacia de los tratamientos, precisando circuitos asistenciales muy ágiles.

Estas dificultades nos llevaron al diseño e implementación de esta vía clínica. Esta tiene el potencial de mejorar los resultados en salud, ya que permite reducir la variabilidad, mejorar la calidad de la atención y optimizar la evolución para grupos específicos, así como favorecer la incorporación de las evidencias disponibles a la práctica clínica de forma rápida y eficiente. Pero su impacto depende de un diseño adecuado, buena coordinación y del correcto abordaje de las dificultades para su implementación⁹.

Los 4 principios que se proponen y que nos han servido de guía para el desarrollo de la vía clínica, según Jabbour et al.¹⁰, son: 1) elaboración de un plan de intervención estructurado y multidisciplinar; 2) debe trasladar las evidencias científicas o las guías clínicas generales a estructuras locales; 3) deben detallarse los pasos en el curso del tratamiento en forma de plan y algoritmo, y 4) debe buscar la estandarización de la atención para poblaciones específicas.

Así, durante estos 6 meses iniciales hemos evaluado alrededor de 500 pacientes, de los cuales 262 han sido tratados por

condiciones de muy alto riesgo. Destacamos el sistema de detección automatizada, que identificó de forma muy precoz (<48 h tras el diagnóstico) a más de un tercio de los pacientes tratados. La coordinación con las diferentes unidades asistenciales (Servicio de Urgencias, especialidades hospitalarias y Atención Primaria) y los servicios de Microbiología y Farmacia permitió su adecuada implementación y desarrollo.

En relación con las vías clínicas para pacientes no hospitalizados con infección por SARS-CoV-2, hay poca experiencia en la literatura científica. Únicamente Manciulli et al.¹¹ describen una vía clínica de derivación de detección de pacientes de Atención Primaria a una unidad específica de tratamiento, con análisis únicamente desde el punto de vista económico. Plantean la necesidad de dedicación de especialistas en COVID-19 al tratamiento ambulatorio y el desarrollo de estructura asistencial con los «equipos territoriales de salud» o equipos de Atención Primaria.

En cuanto a la efectividad del tratamiento, aunque no disponemos de un grupo comparador que permita la evaluación adecuada de la misma, dada la población de muy alto riesgo, la ausencia de mortalidad, con un 6% de ingreso hospitalario global y un 3,8% por progresión de COVID-19 parece orientar hacia la efectividad de los tratamientos.

En poblaciones infectadas por ómicron y mayoritariamente vacunadas, como es la nuestra, la evidencia de estos tratamientos en «la vida real» es escasa y procedente de estudios observacionales y no comparables entre sí, dadas las diferentes características de las poblaciones incluidas.

La experiencia con sotrovimab se centra fundamentalmente en población con inmunodepresión severa. Martin-Blondel et al.¹² describen 116 pacientes tratados con sotrovimab (edad media 55 años, 77% inmunodepresión severa, y vacunados con booster en el 77%); se describe una incidencia de hospitalización del 3% con ausencia de exitus. Solera et al.¹³, en una serie de 300 pacientes trasplantados de órgano sólido, 109 tratados con sotrovimab (edad media 55 años, 65% con 3 o más dosis de vacuna), se demuestra una reducción del riesgo de hospitalización (RR 0,24, 0,1–0,59). Chavarat et al.¹⁴, en otra serie de 125 trasplantados, comparan 25 que recibieron sotrovimab frente al resto no tratados, con ingreso hospitalario del 16 y 35%, y exitus de 0 y 4%, respectivamente.

En relación con nirmatrelvir/ritonavir, se han comunicado recientemente grandes estudios poblacionales. En el primero, realizado en 5.282 pacientes de bajo riesgo (58% menores de 65 años, 72% vacunados y 43% sin comorbilidad), presentaron hospitalización y/o visitas al Servicio de Urgencias menos del 1%¹⁵. En otro estudio, de 4.737 pacientes tratados con nirmatrelvir/ritonavir comparados con 175.214 no tratados (75% vacunados, población con al menos un factor de riesgo), el análisis multivariante demostró una reducción del riesgo de hospitalización del 80% para la vacunación y del 40% para el tratamiento, independientemente del estado vacunal. El impacto mayor se observó en pacientes mayores, con neoplasia o inmunosupresión asociada¹⁶. Una última serie realizada en Israel compara 3.902 pacientes tratados con 109.254 pacientes no tratados, todos con algún factor de riesgo de progresión (90% con inmunización previa), demostrando una reducción de las hospitalizaciones (HR ajustada 0,27, IC 95% 0,15–0,49) y muerte (HR ajustada 0,21, IC 95% 0,05–0,82) en mayores de 65 años¹⁷.

Según nuestro conocimiento, no existe experiencia publicada con remdesivir, más allá del ensayo clínico PINETREE⁴.

Estos estudios tienen una población muy diferente de la nuestra, ceñida a las condiciones de tratamiento establecidas por la AEMPS. En nuestra experiencia, así como en las series comentadas, destaca la seguridad de todos los tratamientos administrados, con mínima incidencia de interrupción de los mismos.

Nuestro estudio presenta limitaciones inherentes al diseño observacional retrospectivo unicéntrico, y al tamaño muestral limitado. No obstante, la existencia de historia clínica estandarizada y la ausencia de pérdidas en el seguimiento garantiza la calidad de la información. El estudio infraestima el porcentaje de pacientes tratados respecto a los derivados, puesto que no se realizó un registro sistemático desde el inicio de los pacientes derivados de los diferentes niveles asistenciales y tratados de forma ambulatoria, ya que la estrategia de tratamiento ambulatorio comienza en enero de 2022 durante la ola epidémica e inicialmente teníamos dificultad con el registro de pacientes y no estaban completamente estructuradas las vías de derivación, gestionándose principalmente a través de contacto telefónico. Por último, la ausencia de grupo control, puesto que no disponemos actualmente de la evolución de los pacientes no tratados, no permite una adecuada evaluación de la efectividad del tratamiento.

Como línea de futuro, planteamos la necesidad del desarrollo y optimización de nuestra vía actual en 2 áreas: la descentralización de los tratamientos con prescripción desde los diferentes niveles asistenciales, iniciada actualmente, y la necesidad de información a la población vulnerable, con elevada frecuencia de autodiagnóstico y retraso en la demanda de atención sanitaria.

Conclusión

La creación e implementación de una vía clínica para pacientes con infección por SARS-CoV-2 es efectiva y permite la accesibilidad temprana y la equidad de los tratamientos actualmente disponibles para pacientes vulnerables candidatos a tratamiento según las recomendaciones.

El liderazgo por clínicos expertos (infectólogos) en el seno de equipos multidisciplinares en enfermedades infecciosas (PROA) permite optimizar su implementación en nuestro sistema sanitario.

Nota

HPC y EM tienen el acceso completo a los datos, que podrán ser proporcionados bajo solicitud adecuada y justificada.

Financiación

Esta investigación no recibió ninguna subvención específica de agencias de financiación en los sectores público, comercial o sin ánimo de lucro.

Autoría

Manuscrito original: HPC, SOR, JMRR, EM. Escritura, revisión y edición: HPC, SOR, JMRR, EM, PGA, JCRD, OMP, EC, PCS, GR, PL, MA, IM, VB. Conceptualización: HPC, EM, JMRR. Investigación: HPC, SOR, EM, PGA. Metodología: EM, JMR. Análisis formal: HPC, SOR, JMRR, EM. Administración del proyecto: EM.

Conflictos de intereses

EM ha participado en ponencias financiadas por GILEAD, GSK y Pfizer. El resto de los autores declara no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Agradecemos todo el personal de enfermería del HD COVID19, Lourdes Rodríguez, y de la Unidad de Enfermedades Infecciosas, María Jesús Alcazo y María José de la Encarnación, su importante colaboración para la puesta en marcha de esta vía clínica.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.eimc.2022.11.004](https://doi.org/10.1016/j.eimc.2022.11.004).

Bibliografía

1. Dougan M, Nirula A, Azizad M, Mocherla B, Gottlieb RL, Chen P, et al., BLAZE-1 Investigators. Bamlanivimab plus etesevimab in mild or moderate Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;385:1382–92, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2102685>.
2. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, Ali S, Gao H, Bhore R, et al., Trial Investigators. REGN-COV2, a neutralizing antibody cocktail, in outpatients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384:238–51, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2035002>.
3. Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juarez E, Crespo Casal M, Moya J, Rodrigues Falci D, et al., COMET-ICE Investigators. Effect of sotrovimab on hospitalization or death among high-risk patients with mild to moderate COVID-19: A randomized clinical trial. *JAMA.* 2022;327:1236–46, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2022.2832>.
4. Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, Mera J, Webb BJ, Perez G, et al., GS-US-540-9012 (PINETREE) Investigators. Early remdesivir to prevent progression to severe Covid-19 in outpatients. *N Engl J Med.* 2022;386:305–15, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2116846>.
5. Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, Abreu P, Bao W, Wisemandle W, et al., EPIC-HR Investigators. Oral nirmatrelvir for high-risk, non hospitalized adults with Covid-19. *N Engl J Med.* 2022;386:1397–408, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2118542>.
6. Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, Kovalchuk E, Gonzalez A, delos Reyes V, et al., MOVE-OUT Study Group. Molnupiravir for oral treatment of Covid-19 in nonhospitalized patients. *N Engl J Med.* 2022;386:509–20, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2116044>.
7. National Institutes of Health. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment guidelines. Bethesda: NIH; 2022 [consultado 6 Sep 2003]. Disponible en: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>.
8. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Criterios para valorar la administración de las nuevas alternativas terapéuticas antivirales frente a la infección por SARS-CoV-2. Madrid: AEMPS; 2022 [consultado 6 Sep 2022]. 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/>.
9. Lawal AK, Rotter T, Kinsman L, Machotta A, Ronellenfitsch U, Scott SD, et al. What is a clinical pathway? Refinement of an operational definition to identify clinical pathway studies for a Cochrane systematic review. *BMC Med.* 2016;14:35, <http://dx.doi.org/10.1186/s12916-016-0580>.
10. Jabbour M, Newton AS, Johnson D, Curran JA. Defining barriers and enablers for clinical pathway implementation in complex clinical settings. *Implement Sci.* 2018;13:139, <http://dx.doi.org/10.1186/s13012-018-0832-8>.
11. Manciulli T, Lagi F, Barbiero A, Fognani M, di Lauria N, Malcontenti C, et al. Implementing early phase treatments for COVID-19 in outpatient settings: Challenges at a tertiary care center in Italy and future outlooks. *Infect Dis Rep.* 2022;14:315–20.
12. Martin-Blondel G, Marcelin AG, Soulié C, Kaisaridi S, Lusivika-Nzinga C, Dorival C, et al., COCOPREV Study Group. Outcome of very high-risk patients treated by sotrovimab for mild-to-moderate COVID-19 Omicron, a prospective cohort study (the ANRS 0003S COCOPREV study). *J Infect.* 2022;84:e101–4, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2022.04.010>.
13. Solera JT, Árbol BG, Alshahrani A, Bahinskaya I, Marks N, Humar A, et al. Impact of vaccination and early monoclonal antibody therapy on COVID-19 outcomes in organ transplant recipients during the Omicron wave. *Clin Infect Dis.* 2022:ciac324, <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciac324>.
14. Chavarot N, Melenotte C, Amrouche L, Rouzaud C, Sberro-Soussan R, Pavie J, et al. Early treatment with sotrovimab monoclonal antibody in kidney transplant recipients with Omicron infection. *Kidney Int.* 2022;101:1290–3, <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2022.04.003>.
15. Malden DE, Hong V, Lewin BJ, Ackerson BK, Lipsitch M, Lewnard JA, et al. Hospitalization and Emergency Department encounters for COVID-19 after paxlovid treatment – California, December 2021–May 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2022;71:830–3, <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7125e2>.
16. Najjar-Debbiny R, Gronich N, Weber G, Khoury J, Amar M, Stein N, et al. Effectiveness of paxlovid in reducing severe COVID-19 and mortality in high risk patients. *Clin Infect Dis.* 2022:ciac443, <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciac443>.
17. Arbel R, Wolff Sagiv 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, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2204919>.