



¿Cuál es la eficacia y seguridad de nirmatrelvir/ritonavir en la COVID-19 con alto riesgo de desarrollo de enfermedad grave?

Dres. Maite Inthamoussu, Federico Garafoni, Noelia Speranza

Introducción

Nirmatrelvir es un inhibidor de la proteasa principal del SARS-CoV-2 (Mpro) y ritonavir un inhibidor de su metabolismo (ritonavir). Se comercializan bajo el nombre comercial Paxlovid® (código ATC: J05AE30).

La inhibición de la Mpro del SARS-CoV-2 determina que la proteína sea incapaz de procesar precursores poliproteicos, lo que impide la replicación viral. Ritonavir aumenta las concentraciones plasmáticas de nirmatrelvir mediante la inhibición del metabolismo hepático pro CYP3A4 ^(1,2).

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y la Food and Drug Administration (FDA) aprobaron su uso en el tratamiento de la COVID-19 en adultos sin requerimiento de oxigenoterapia y que tienen un riesgo alto de progresar a COVID-19 grave ^(1,2).

La presentación comercial es la combinación a dosis fijas de nirmatrelvir 150 mg y ritonavir 100 mg en comprimidos para administración vía oral.

La dosis recomendada es de 300 mg de nirmatrelvir con 100 mg de ritonavir cada 12 horas durante 5 días. Se recomienda completar el tratamiento de 5 días incluso si el paciente requiere hospitalización por COVID-19 grave o crítica después de comenzar el tratamiento. Asimismo, se recomienda iniciar el tratamiento en los primeros 5 días del inicio de los síntomas ^(1,2).

Metodología

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las principales bases de datos (Pubmed, Lilacs, Cochrane, RedETSA, INAHTA), utilizando las palabras clave "nirmatrelvir", "paxlovid", "COVID-19", "COVID", "SARS CoV 2 infection". Se priorizó la selección de revisiones sistemáticas, metaanálisis, ensayos clínicos aleatorizados (ECA) e informes de evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS). Asimismo, se realizó una búsqueda específica considerando como población pacientes inmunocomprometidos con infección por COVID-19, ampliándose a estudios observacionales.

La búsqueda en Pubmed, Lilacs y Cochrane arrojó 70 resultados, de los cuales se seleccionó 1 metaanálisis de la Colaboración Cochrane publicado en el año 2022, 2



ECA, el documento de recomendaciones de la OMS y 1 ETS, por responder a la pregunta de investigación planteada.

En cuanto a la población inmunocomprometidos, se encontraron 9 resultados, ninguno de ellos correspondió a ECA. Se seleccionaron 2 estudios observacionales.

Resultados

Eficacia

Una metaanálisis de la Colaboración Cochrane publicado en el año 2022 tuvo como objetivo determinar la eficacia y seguridad de nirmatrelvir/ritonavir en el tratamiento o prevención de la infección por SARS-CoV-2. Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados (ECA) en pacientes con infección por SARS-CoV-2 confirmada y con alto riesgo de desarrollar COVID-19 severa. Asimismo, se incluyeron estudios que evaluaran su uso como profilaxis pre- (PrEP; pacientes sin infección y sin exposición a personas infectadas pero con alto riesgo de contagio) y post-exposición (PEP; pacientes sin infección pero con alto riesgo de desarrollar infección por exposición con personas infectadas). Se comparó nirmatrelvir/ritonavir 300/100 mg c/12 h por 5 días + terapia estándar versus placebo y/o terapia estándar. Las variables a analizar se determinaron en función de la población incluida (ambulatorios, hospitalizados), severidad (asintomático, leve, moderado-severo) y uso como tratamiento o profilaxis. En el caso de tratamiento, se consideraron variables como mortalidad, empeoramiento o mejoría clínica, calidad de vida y eventos adversos. En su uso como profilaxis, se consideró el desarrollo de infección o sintomatología compatible, mortalidad, hospitalización, calidad de vida y eventos adversos ⁽³⁾.

Se identificó un ECA que cumplía con los criterios de inclusión. EPIC-HR es un ensayo doble-ciego, controlado, multicéntrico, realizado en el año 2021, que incluyó 2246 **adultos ambulatorios con COVID-19 leve** con desarrollo de los síntomas menor a 5 días. Se excluyeron pacientes con infección u hospitalización previa por SARS-CoV-2, vacunados, necesidad anticipada de hospitalización durante las 48 horas previas de la randomización o que hayan recibido plasma convaleciente. La variable primaria fue el porcentaje de hospitalización o muerte al día 28 en aquellos pacientes que recibieron el tratamiento en los primeros 3 días del inicio de los síntomas. Se comparó nirmatrelvir/ritonavir versus placebo, sin diferencias estadísticamente significativas en las características basales entre los grupos. La edad media fue de 46 años. Las comorbilidades más frecuentes fueron: 80,5% obesidad (IMC >25), 39% tabaquismo y 32,9% hipertensión arterial, El 61% de los participantes presentaba 2 o más comorbilidades. Un 1% presentaba inmunosupresión; otras comorbilidades escasamente representadas fueron patologías pulmonares, cardiovasculares y renales (<10%). El tiempo medio de inicio del tratamiento fue de 2,63 días; 66,3% de los pacientes inició el tratamiento a los 3 días. Un 93,8% no recibió tratamiento previo con anticuerpos monoclonales ^(4, 5).

Tabla 1. Resultados primarios del ensayo clínico.



	≤3 días luego del inicio de los síntomas (AIT modificado)			≤5 días luego del inicio de los síntomas		
	Nirmatrelvir/ritonavir (n=697)	Placebo (n=682)	Diferencia [IC 95%; valor-p]	Nirmatrelvir/ritonavir (n=1039)	Placebo (n=1046)	Diferencia [IC 95%; valor-p]
Muerte u hospitalización al día 28	5 (0,72%)	44 (6,45%)	-5,81 [-7,78 a -3,84; p<0,001]	8 (0,77%)	66 (6,31%)	-5,62 [-7,1 a -4,03; p<0,001]
Muerte	0	9 (1,32)		0	12 (1,15)	

En el análisis de subgrupos, dada la escasa representación de las patologías mencionadas y la ausencia de eventos en algunas de ellas, no se pudo determinar la eficacia de nirmatrelvir/ritonavir versus placebo ^(4, 5).

Estratificando la edad en mayores y menores de 65 años, el riesgo de muerte u hospitalización al día 28 fue 0,15 veces menor y 0,05 veces menor en el grupo nirmatrelvir/ritonavir versus placebo, respectivamente (RR 0,15, IC 95% [0,07-0,34]; RR 0,05, IC 95% [0,01-0,38]) ^(4, 5).

El riesgo de sesgo para las variables analizadas clasificó como de riesgo incierto el dominio desviaciones de las intervenciones previstas, por lo tanto, la evidencia se clasificó de baja calidad ⁽³⁾.

Un ensayo clínico abierto, randomizado, que evaluó la eficacia y seguridad de nirmatrelvir/ritonavir **en 264 adultos hospitalizados con COVID-19 y comorbilidades severas** (inmunosupresión, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hipertensión arterial con daño de órgano blanco, insuficiencia cardíaca crónica o aguda, insuficiencia renal, entre otras). Se excluyeron pacientes con VIH. Se randomizaron en función de la severidad de la infección y los scores SOFA+Charlson, a recibir la intervención o tratamiento estándar. La variable primaria fue la mortalidad por todas las causas al día 28. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en las características basales. La edad media fue de 70,3 (±13,12) años. La duración media del inicio de los síntomas hasta la hospitalización era de 3 días. La mitad de los pacientes presentaba COVID-19 leve y el resto moderado. En cuanto al estado vacunal, un 70% versus un 76% de los pacientes en el grupo tratamiento estándar y nirmatrelvir/ritonavir no se encontraban vacunados, respectivamente, mientras que el resto la mayoría había recibido 2 dosis (16%) y 3 dosis (11% y 5% respectivamente). Las comorbilidades más frecuentes fueron: cardiovasculares 53%, diabetes 37%, tumorales 23%, pulmonares crónicas (20%), enfermedad renal crónica 4%. Menos del



1% presentaba inmunosupresión. El score de SOFA medio fue de 1 punto en ambos grupos, mientras que el score de Charlson fue de 3. Un 3% de los pacientes recibían corticoesteroides. La diferencia absoluta de riesgo para la variable primaria fue de 2,27, con un IC 95% del -2,94 a 7,49 ($p=0,39$). Tampoco se observó una diferencia estadísticamente significativa en la mortalidad durante la hospitalización ni requerimiento de ventilación mecánica ⁽⁶⁾.

Un estudio de cohortes retrospectiva realizado en Estados Unidos tuvo como objetivo determinar la efectividad de nirmatrelvir/ritonavir en la reducción de hospitalización o muerte por cualquier causa a los 90 días de inicio del diagnóstico de COVID-19 en pacientes ambulatorios. Se incluyeron 166.980 pacientes, de los cuales un 7,5% recibió nirmatrelvir/ritonavir. De ellos, a un 79,8% se le dispensó el tratamiento en los primeros 5 días del inicio de los síntomas y un 14% luego de los 6 días, el 6,2% restante no tenía síntomas. La prevalencia de mayores de 60 años en la población que recibió nirmatrelvir/ritonavir fue mayor comparado con quienes no lo recibieron (60,3% versus 28,8%), con una mayor prevalencia de comorbilidades crónicas (57,6% versus 28,1%), de vacunación con 2 dosis de la vacuna anti-COVID-19 (90,8% versus 83%) y menor prevalencia de no vacunación (5,4% versus 13,3%). De estos pacientes, se matchearon un 57,8% de los que recibieron nirmatrelvir/ritonavir con un 81,5% de los que no lo recibieron. Las características fueron similares a la población en general. Se observó una incidencia de la variable primaria a los 30 días de 0,7% (51/7274) en el grupo nirmatrelvir/ritonavir versus un 0,6% (695/126.152) en el grupo control. Al ajustar en función de las diferencias entre los grupos, se estimó una efectividad del 79,6% (IC [33,9-93,8]; $p=0,0080$), contra hospitalización o muerte por todas las causas a los 90 días con nirmatrelvir/ritonavir en aquellos pacientes que se les dispensó el tratamiento en los primeros 5 días del inicio de los síntomas ⁽⁷⁾.

Otro estudio de cohortes retrospectivo en pacientes ambulatorios de Canadá durante el año 2022 tuvo como objetivo determinar la efectividad de nirmatrelvir/ritonavir en pacientes ambulatorios con COVID-19 y alto riesgo de progresión a COVID-19 severo durante la ola por la variante Omicrón, en la hospitalización a los 30 días. Se identificaron 16.601 pacientes que recibieron nirmatrelvir/ritonavir y 242.341 pacientes que no lo recibieron, de los cuales se matchearon 8402 pacientes en cada grupo. El 57% era mayor de 60 años y el 56% tenía esquema vacunal incompleto. Asimismo, un 51% de la población tenía 5 o más comorbilidades, de las cuales un 46% eran cardiovasculares o respiratorias y un 16% inmunocompromiso. Independientemente del estado vacunal, nirmatrelvir/ritonavir se asoció con una reducción del 69% del riesgo relativo de hospitalización (RR 0,31; IC 95% [0,28-0,36]; NNT=13). Este efecto fue mayor en pacientes con esquema vacunal incompleto (RR 0,04; IC 95% [0,03-0,06]; NNT=8), mientras que no se observó beneficio en aquellos con esquema vacunal completo. En un análisis de subgrupo en aquellos pacientes con inmunocompromiso, se observó un menor del riesgo de hospitalización en los pacientes que recibieron nirmatrelvir/ritonavir (RR 0,66; IC 95% [0,50-0,89]; NNT=16); efecto también observado en pacientes mayores de 70 años (RR 0,70; IC 95% [0,34-0,74]; NNT=10) ⁽⁸⁾.



Eficacia en inmunocomprometidos

Un estudio publicado como carta a los editores de la revista Lancet describe la evolución de una cohorte de 114 pacientes inmunodeprimidos sintomáticos en China, utilizando como variable de análisis del beneficio de nirmatrelvir/ritonavir la eliminación viral, definida como el tiempo (en días) hasta la negativización de la PCR por 2 días consecutivos. También se analizó la eliminación viral prolongada definida como una positividad superior a 10 días. La edad media fue de 65,8 años, la mayoría de los pacientes era portador de comorbilidades (79%), y había baja proporción de vacunados (26,5%). Se observó que la no vacunación, el inicio tardío de nirmatrelvir/ritonavir (mayor a 5 días) y la inmunodepresión eran predictores independientes de eliminación viral prolongada. De los 114 pacientes, 35 tenían inmunocompromiso (3 trasplante de órgano sólido, 7 artritis reumatoidea, 3 enfermedad hemato oncológicas y 22 tumores sólidos malignos) De estos pacientes, los que recibieron nirmatrelvir/ritonavir en los primeros 5 días tuvieron un aclaramiento viral más corto que los que no (13,6 días vs 19,1 días, $p=0.022$) y 3 vs 0 pacientes logró una eliminación viral en los primeros 10 días ($p=0.035$). Se destaca que describen evolución a la muerte y hubo 3 muertes entre los no inmunodeprimidos y ninguna entre los inmunodeprimidos (valor p no significativo) ⁽⁹⁾.

En un estudio de cohorte retrospectiva de pacientes ingresados en China durante 2022 con COVID 19 pero sin necesidad de oxigenoterapia no se halló diferencias en el rebote de la carga viral (definida como una reducción de la carga viral en el valor del umbral del ciclo (Ct) (≥ 3) en la prueba de RT-PCR cuantitativa entre dos mediciones consecutivas, con dicha disminución sostenida en una medición de Ct inmediatamente posterior (para aquellos pacientes con ≥ 3 mediciones de Ct), como indicador de aumento del ARN viral) entre los pacientes que recibieron nirmatrelvir-ritonavir (16 de 242 pacientes (6.6% [95% CI 4.1-10.5]), molnupiravir (27 de 563 (4.8% [3.3-6.9]) o en el grupo control sin tratamiento antiviral 170 de 3787 (4.5% [3.9-5.2]). Cabe destacar que no se hallaron variables clínicas adversas asociadas a este fenómeno pero aún son escasos los estudios al respecto ⁽¹⁰⁾.

Seguridad

Los efectos adversos más frecuentes reportados son disgeusia, cefalea, diarrea, vómitos y náuseas. Como poco frecuentes, se identificaron como poco frecuentes y raros reacciones de hipersensibilidad (incluyendo prurito y erupción), dolor abdominal, malestar y anafilaxia. Ritonavir puede determinar aumento de las transaminasas hepáticas ^(1,2).

Se requiere ajuste de dosis en caso de insuficiencia renal moderada (FG 30-60 mL/min). No se recomienda en insuficiencia renal grave (FG < 30 mL/min) ^(1,2).



La evidencia de uso de nirmatrelvir en embarazadas es escasa. Estudios en animales han demostrado reducción del peso corporal a concentraciones plasmáticas once veces superiores que las observadas en la práctica clínica. En estudios observacionales, ritonavir no ha demostrado aumento de riesgo de teratogenicidad o toxicidad ^(1, 2).

Uno de los principales problemas de seguridad con el uso de este medicamento deriva de la inhibición potente del metabolismo hepático por CYP3A4 por ritonavir. De hecho, se encuentra contraindicado en administración concomitante con fármacos metabolizados ampliamente por la CYP3A4, cuyas concentraciones plasmáticas elevadas puedan determinar reacciones adversas graves (por ejemplo, alfuzosina, amiodarona, flecainida, propafenona, colchicina, lurasidona, eplerenona, finerenona, ivabradina, derivados ergotamínicos, simvastatina, sildenafil utilizado en hipertensión pulmonar, midazolam oral). Asimismo, se encuentra contraindicado en uso concomitante con inductores potentes de la CYP3A4 dado que pueden reducir la respuesta virológica y predisponer a resistencia al tratamiento (por ejemplo, apalutamida, carbamazepina, fenobarbital, primidona, fenitoína, rifampicina, lumacaftor/ivacaftor, hierba de San Juan) ^(1, 2).

La Sociedad Estadounidense de Enfermedades Infecciosas (*IDSA*, por su sigla en inglés) realizó una serie de recomendaciones para el manejo de las interacciones farmacológicas de este medicamento durante el tratamiento. De los 100 medicamentos más prescritos en ese país, se considera que rivaroxaban y salmeterol estarían contraindicados en uso concomitante con nirmatrelvir/ritonavir, por riesgo aumentado de sangrado y arritmias cardíacas, respectivamente ⁽¹¹⁾.

Antes de instalar el tratamiento, se debe realizar un riguroso análisis de los fármacos concomitantes para detectar posibles interacciones, considerando ajuste posológico, interrupción de fármacos no esenciales o monitorización estrecha de la aparición de reacciones adversas.

Por último, en pacientes con infección por VIH-1 no controlada o sin diagnosticar, ritonavir puede aumentar el riesgo de resistencia a inhibidores de la proteasa ^(1, 2).

Recomendaciones OMS

La última revisión sistemática viva de la OMS sobre tratamientos farmacológicos para pacientes con COVID-19 fue actualizada en enero del 2023.

En el caso de nirmatrelvir/ritonavir, recomienda el uso de nirmatrelvir/ritonavir en pacientes con COVID-19 leve y alto riesgo de enfermedad severa (recomendación fuerte). Esta recomendación se basa en 2 ECA (n=3100), el estudio pivotal EPIC-HR y un estudio de fase II-III (EPIC-SR), cuyos resultados fueron publicados únicamente en la página de Internet del laboratorio fabricante (Pfizer®) ⁽¹²⁾.

Se destaca que este estudio incluyó 1153 pacientes con COVID-19 leve-moderada con vacunación completa y algún factor de riesgo para enfermedad severa o no vacunados



sin factores de riesgo. Fue finalizado tempranamente dada la baja tasa de hospitalización en pacientes vacunados. No se observó una reducción del riesgo de hospitalización en pacientes vacunados con alto riesgo de enfermedad severa ⁽¹³⁾.

La diferencia de riesgo absoluta determinada por la revisión viva fue de 6 muertes cada 1000 pacientes tratados y 30 hospitalizaciones cada 1000 pacientes. La calidad de la evidencia fue catalogada como baja para la variable mortalidad y moderada para hospitalización ⁽¹²⁾.

Recomendaciones de Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias

Un informe de evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) elaborado por la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC) elaborado en marzo del 2022 y actualizado en julio del 2022, evaluó la eficacia, seguridad, conveniencia y recomendaciones disponibles acerca del empleo de nirmatrelvir/ritonavir para el tratamiento de pacientes con COVID-19 en Argentina. Se identificaron 2 revisiones sistemáticas y 1 ECA, correspondientes al metaanálisis vivo de la OMS y del grupo Cochrane y el ECA analizado. Se concluye que en pacientes con enfermedad leve o de reciente comienzo y factores de riesgo para progresión a enfermedad severa, no vacunados y/o con riesgo de falla en la respuesta inmune (categorías 1 y 2 de NIH), el efecto de nirmatrelvir/ritonavir sobre la mortalidad es incierto (certeza muy baja), y probablemente disminuye la necesidad de hospitalización sin aumentar los eventos adversos severos (certeza moderada) ⁽¹⁴⁾.

Recomendaciones de guías de práctica clínica

La guía para el manejo y tratamiento de pacientes con COVID-19 de la IDSA en su última actualización (mayo 2023) recomienda este medicamento en pacientes ambulatorios con COVID-19 de leve a moderado con alto riesgo de progresión a enfermedad grave (recomendación condicional, evidencia de certeza baja) ⁽¹⁵⁾.

El National Institute for Health and Care Excellence (NICE) en su guía para el tratamiento de la COVID-19 recomienda considerar el uso de este medicamento en adultos con COVID-19 que no requiera oxigenoterapia y con riesgo aumentado de enfermedad severa ⁽¹⁶⁾.

Conclusiones

Nirmatrelvir/ritonavir constituye una combinación de un inhibidor de la proteasa del SARS-CoV-2 (nirmatrelvir) y un inhibidor de su metabolismo hepático (ritonavir).

La evidencia que sustenta su uso en pacientes con COVID-19 procede principalmente del ensayo clínico pivotal, que incluyó pacientes ambulatorios con COVID-19 leve no vacunados. La diferencia de riesgo entre grupos para hospitalización y/o muerte por todas las causas a los 30 días fue de -5,62% (IC 95% [-7,1 a -4,03]; p<0,001),



administrado durante los primeros 5 días de los síntomas. Se destaca que el 60% de los pacientes incluidos tenía 2 o más comorbilidades. Sin embargo, menos de 1% presentaba inmunocompromiso, por lo que estos hallazgos resultan poco generalizables a esta subpoblación.

La evidencia en pacientes con inmunocompromiso sigue siendo escasa, de baja calidad metodológica (estudios observacionales con pocos pacientes) y sin evaluar variables duras como mortalidad u hospitalización. Se plantea que la persistencia de PCR positivo contra SARS-CoV-2 es frecuente en estos pacientes, especialmente en aquellos con deficiencia de anticuerpos, independientemente del tratamiento antiviral ⁽¹⁷⁾.

Se destaca que un ensayo clínico que incluyó pacientes adultos hospitalizados con COVID-19 y comorbilidades severas no observó beneficio a los 28 días en la mortalidad.

En cuanto a su perfil de riesgo, los efectos adversos más frecuentes parecerían ser leves. Sin embargo, el potencial de interacciones farmacológicas de ritonavir es alto por la inhibición potente del metabolismo hepático por CYP3A4, resultando de vital importancia realizar una exhaustiva anamnesis farmacológica, valoración del riesgo de interacciones y potencial impacto clínico.

Por último, el costo directo del medicamento constituye una limitante de uso, pudiendo impactar en el acceso al tratamiento. Se desconoce el impacto presupuestario y costo-efectividad para nuestro sistema de salud.

En caso de uso se debería seleccionar de modo muy individualizado los pacientes a tratar, según las consideraciones antedichas y realizar una estrecha farmacovigilancia de sus efectos adversos a corto, mediano y largo plazo.



Bibliografía

1. Food and Drug Administration. Paxlovid®. Consultado junio 2023. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/155050/download>
2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Paxlovid®. Consultado junio 2023. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1221625001/FT_1221625001.html
3. Reis S, Metzendorf MI, Kuehn R, et al. Nirmatrelvir combined with ritonavir for preventing and treating COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022;9(9):CD015395. Published 2022 Sep 20. doi:10.1002/14651858.CD015395.pub2
4. Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, et al. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med.* 2022;386(15):1397-1408. doi:10.1056/NEJMoa2118542
5. Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, et al. Supplementary appendix: Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med.* 2022;386(15):1397-1408. Disponible en: https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa2118542/suppl_file/nejmoa2118542_appendix.pdf
6. Liu J, Pan X, Zhang S, et al. Efficacy and safety of Paxlovid in severe adult patients with SARS-Cov-2 infection: a multicenter randomized controlled study. *Lancet Reg Health West Pac.* 2023;33:100694. doi:10.1016/j.lanwpc.2023.100694
7. Lewnard JA, McLaughlin JM, Malden D, et al. Effectiveness of nirmatrelvir-ritonavir in preventing hospital admissions and deaths in people with COVID-19: a cohort study in a large US health-care system [published online ahead of print, 2023 Mar 15]. *Lancet Infect Dis.* 2023;S1473-3099(23)00118-4. doi:10.1016/S1473-3099(23)00118-4
8. Real-World Effectiveness of Nirmatrelvir/Ritonavir on Covid-19-Associated Hospitalization Prevention: A Population-Based Cohort Study in the Province of Québec, Canada. *Clin Infect Dis.* 2023 May 7:ciad287. doi: 10.1093/cid/ciad287. Epub ahead of print. PMID: 37149726.
9. Sun F, Lin Y, Wang X, Gao Y, Ye S. Paxlovid in patients who are immunocompromised and hospitalised with SARS-CoV-2 infection. *Lancet Infect Dis.* 2022 Sep;22(9):1279. doi: 10.1016/S1473-3099(22)00430-3. Epub 2022 Jul 14. PMID: 35843259; PMCID: PMC9282758.
10. Wong CKH, Lau KTK, Au ICH, Lau EHY, Poon LLM, Hung IFN, Cowling BJ, Leung GM. Viral burden rebound in hospitalised patients with COVID-19 receiving oral antivirals in Hong Kong: a population-wide retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2023 Jun;23(6):683-695. doi: 10.1016/S1473-3099(22)00873-8. Epub 2023 Feb 13. PMID: 36796397; PMCID: PMC9949892.
11. Infectious Diseases Society of America. Management of Drug Interactions With Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid®): Resource for Clinicians. Mayo 2022. Disponible en: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline->



- treatment-and-management/management-of-drug-interactions-with-nirmatrelvirritonavir-paxlovid/
12. Therapeutics and COVID-19: living guideline, 13 January 2023. Geneva: World Health Organization; 2023 (WHO/ 2019-nCoV/therapeutics/2023.1). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
 13. Pfizer Reports Additional Data on PAXLOVID™ Supporting Upcoming New Drug Application Submission to U.S. FDA [Internet]. Junio 2022. Disponible en: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-reports-additional-data-paxlovidtm-supporting>
 14. Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC). Nirmatrelvir-ritonavir (Paxlovid) para el tratamiento de pacientes con COVID-19. N°16 Julio 2022. Disponible en: https://docs.bvsalud.org/biblioref/2022/07/1379549/informe_rapido_covid-19_n-16-paxlovid_8-7-2022.pdf
 15. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. Mayo 2023. Disponible en: https://www.idsociety.org/globalassets/idsa/practice-guidelines/covid-19/treatment/idsa-covid-19-tx-and-mgmt_version-10.2.1.pdf
 16. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). COVID-19 rapid guideline: Managing COVID-19. Marzo 2023. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng191/resources/covid19-rapid-guideline-managing-covid19-pdf-51035553326>
 17. Chan M, Linn MMN, O'Hagan T, Guerra-Assunção JA, Lackenby A, Workman S, Dacre A, Burns SO, Breuer J, Hart J, Tadros S, Lowe DM. Persistent SARS-CoV-2 PCR Positivity Despite Anti-viral Treatment in Immunodeficient Patients. *J Clin Immunol.* 2023 May 6:1–10. doi: 10.1007/s10875-023-01504-9. Epub ahead of print. PMID: 37148422; PMCID: PMC10163859.