



Original

Efectividad y seguridad de remdesivir y nirmatrelvir-ritonavir en la COVID-19 leve-moderada en los servicios de urgencia hospitalaria españoles



Cristóbal M. Rodríguez-Leal^{a,b,c,*}, Juan González del Castillo^d, Martín Sebastián Ruiz Grinspan^c, Rosario Susi García^{b,e,1} y Teresa Pérez Pérez^{b,e,1}, en nombre del grupo de estudio COVID CODE SPAIN²

^a Fundación para la Investigación e Innovación Biomédica, Hospital Universitario Infanta Sofía, San Sebastián de los Reyes; Hospital Universitario del Henares, Coslada, Madrid, España

^b Facultad de Estudios Estadísticos, Universidad Complutense de Madrid (UCM), Madrid, España

^c Servicio de Urgencias, Hospital Universitario del Henares, Coslada, Madrid, España

^d Servicio de Urgencias, IdISCC, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

^e Instituto de Estadística y Ciencia de Datos, Universidad Complutense de Madrid (UCM), Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 27 de noviembre de 2024

Aceptado el 19 de diciembre de 2024

On-line el 23 de mayo de 2025

Palabras clave:

Remdesivir
Nirmatrelvir
COVID-19
SARS-CoV-2
Hospitalización
Mortalidad

R E S U M E N

Antecedentes y objetivo: Remdesivir y nirmatrelvir-ritonavir (NTV/r) son los fármacos antivirales disponibles en España para evitar la progresión de la COVID-19 leve-moderada en la población vulnerable. Los ensayos clínicos pivotaes de ambos se realizaron en unas condiciones epidemiológicas diferentes a las actuales. Por tanto, su efecto en el escenario actual es incierto.

Pacientes y métodos: Se realizó un estudio observacional multicéntrico retrospectivo de cohortes en 16 servicios de urgencia hospitalaria (SUH) españoles. Se recogieron los datos de todos los pacientes con COVID-19 leve-moderada que consultaron en un SUH durante los 7 primeros días de clínica del 1 de enero al 31 de agosto de 2022. Se evaluó la incidencia de ingreso o muerte por cualquier causa a 30 días (evento combinado) tras el alta del SUH, así como la aparición de reacciones adversas a medicamentos (RAM) graves. Los datos se analizaron mediante la regresión múltiple de Cox y las curvas de supervivencia estandarizadas.

Resultados: Se incluyeron 2.533 pacientes. El uso de NTV/r se asoció con una disminución del riesgo de evento combinado respecto a cuidados habituales (SOC): *hazard ratio* ajustado (HRa): 0,528; intervalo de confianza al 97,5% (IC 97,5%): 0,330-0,845; número de pacientes a tratar para evitar un evento, 24 (IC 97,5%: 13-283). No se detectó diferencia entre remdesivir y SOC: HRa: 0,835; IC 97,5%: 0,524-1,394. No se detectó ninguna RAM grave.

Conclusión: El uso precoz de NTV/r se asoció con una menor progresión de la COVID-19 leve-moderada en la población vulnerable, mientras que no se encontraron diferencias entre remdesivir y SOC. Su uso fue seguro.

© 2025 Los Autores. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY licencia (<http://creativecommons.org/licencias/by/4.0/>).

Effectiveness and safety of remdesivir and nirmatrelvir-ritonavir in mild to moderate COVID-19 in spanish hospital emergency departments

A B S T R A C T

Keywords:

Remdesivir
Nirmatrelvir
COVID-19
SARS-CoV-2

Background and objectives: Remdesivir and nirmatrelvir-ritonavir (NTV/r) are the antiviral drugs available in Spain to prevent progression of mild-moderate COVID-19 in vulnerable populations. The pivotal clinical trials of both were conducted under different epidemiological conditions than the current ones. Therefore, their effect in the current setting is uncertain.

Patients and methods: A retrospective, multicentre, observational cohort study was conducted in 16 Spanish hospital emergency departments (ED). Data were collected from all patients with mild to moderate

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: cristobalmr@gmail.com (C.M. Rodríguez-Leal).

¹ Rosario Susi García y Teresa Pérez Pérez han contribuido de forma equivalente a este estudio y son autoras sénior conjuntas.

² Algunos resultados han sido presentados de forma parcial en los Congresos Nacionales de Urgencias y Emergencias (Madrid 2023 y Sevilla 2024).

Hospitalization
Mortality

COVID-19 who presented to an ED in the first seven days after symptom onset between 1st January and 31st August 2022. The incidence of hospitalisation or death from any cause at 30 days (composite endpoint) after discharge from the ED was assessed, as was the occurrence of serious adverse drug reactions (ADRs). Data were analysed using Cox multiple regression and standardised survival curves.

Results: A total of 2533 patients were included. The use of NTV/r was associated with a reduced risk of the combined endpoint compared to standard of care (SOC): adjusted hazard ratio (aHR) 0.528, 97.5% confidence interval (97.5%CI): 0.330-0.845; number of patients to treat to avoid an event, 24 (97.5%CI 13-283). No difference was detected between remdesivir and SOC: aHR 0.835: 97.5%CI: 0.524-1.394. No serious ADRs were identified.

Conclusion: Early use of NTV/r was associated with less risk of progression of mild to moderate COVID-19 in vulnerable patients, while no differences were found between remdesivir and SOC. Their use was safe.

© 2025 The Authors. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introducción

En el escenario actual, la COVID-19 es una enfermedad que cursa habitualmente de forma benigna, presentando los pacientes una sintomatología pseudogripal. Sin embargo, existen factores de riesgo individuales que pueden hacer que la enfermedad progrese a formas graves que condicionen el ingreso hospitalario y la supervivencia de los pacientes^{1,2}. Desde el descubrimiento de la enfermedad, se han llevado a cabo varios ensayos clínicos en la población no vacunada que demostraron la utilidad de diferentes moléculas, administradas de forma precoz durante el curso de la enfermedad, para evitar su progresión en los pacientes con factores de riesgo. En dichos ensayos las variantes virales predominantes fueron Alfa y Delta³⁻⁶. Estos tratamientos están disponibles en España desde finales de 2021 y su uso se priorizó para los pacientes con alta vulnerabilidad a través de recomendaciones emitidas por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Dichas recomendaciones se fueron ampliando progresivamente conforme hubo mayor disponibilidad de los tratamientos^{7,8}.

Tanto las características de la población como las variantes circulantes han ido cambiando desde que se llevaron a cabo dichos ensayos clínicos. Actualmente, la población española tiene una alta proporción de inmunidad frente al virus, bien a través de la vacunación o de una infección previa^{9,10}. Además, las variantes del SARS-CoV-2 que circulan actualmente pertenecen a diferentes linajes de Ómicron, las cuales difieren de las que circulaban cuando se realizaron los ensayos pivotaes de los fármacos¹¹. Esto ha hecho que los anticuerpos monoclonales, como Sotrovimab³, hayan perdido eficacia neutralizante frente a las variantes actuales¹². El antiviral de molécula pequeña molnupiravir no mostró eficacia para evitar la muerte o ingreso hospitalario a 28 días en un ensayo clínico reciente¹³.

A pesar de la disminución de la morbimortalidad atribuida al SARS-CoV-2 tras los sucesivos cambios de variantes virales y las campañas de vacunación masiva¹⁴, aún sigue siendo un patógeno peligroso para los pacientes de edad avanzada¹⁵, inmunosuprimidos o comórbidos (población vulnerable¹⁶), con una mortalidad que dobla a la atribuida a la gripe¹⁷⁻¹⁹. Es por ello por lo que siguen siendo necesarios fármacos eficaces que detengan la progresión de la enfermedad y eviten la descompensación de patología crónica subyacente²⁰.

Por último, no se conoce el efecto de remdesivir⁵ y nirmatrelvir-ritonavir (NTV/r)⁶ para evitar la progresión de la COVID-19 leve-moderada en la población española con las condiciones actuales.

El objetivo principal del presente estudio es determinar el efecto de remdesivir y NTV/r, comparados cada uno con cuidados habituales, sobre el ingreso o la mortalidad por cualquier causa a 30 días de los pacientes vulnerables con COVID-19 leve-moderada que consultan en un servicio de urgencia hospitalario (SUH) en España. Los objetivos secundarios son determinar este efecto en los pacientes

mayores de 65 años, mayores de 80 años, inmunosuprimidos, y en aquellos pacientes que consultaron antes del tercer y quinto día de clínica; así como detectar los eventos adversos graves asociados al tratamiento antiviral.

Material y métodos

Diseño y pacientes

Se realizó un estudio de cohortes retrospectivo multicéntrico en 16 SUH españoles ([tabla S1 del material suplementario](#)). Se tuvo en cuenta el marco teórico del *target trial emulation* (emulación de un ensayo clínico) propuesto por Hernán M et al. para la concepción del proyecto ([tabla 1](#)), pues es de gran utilidad cuando la puesta en práctica de un teórico ensayo clínico no es posible por limitación de recursos o inconvenientes éticos y solo se puede extraer evidencia a partir de datos observacionales, tal como ocurre en el presente estudio^{21,22}. Se examinaron las historias clínicas de aquellos pacientes mayores de 18 años con una prueba de detección de infección aguda positiva (test antigénico o reacción en cadena de la polimerasa [PCR]) atendidos en los SUH participantes del 1 de enero al 31 de agosto de 2022. Se incluyeron aquellos pacientes con COVID-19 leve-moderada sintomática (es decir, sin necesidad de oxígeno suplementario), decisión del médico de urgencias de manejo ambulatorio y que fueran candidatos a tratamiento antiviral según las quintas recomendaciones de la AEMPS, publicadas el 2 de agosto de 2022 (disponible en el material suplementario)⁷. Se excluyeron los registros repetidos, así como los pacientes con duración de la clínica de más de 7 días en el momento de la valoración en el SUH, con COVID-19 grave de inicio, con decisión de ingreso hospitalario por otro motivo en la visita índice, en los que se decidiera iniciar tratamiento con un antiviral diferente de remdesivir o NTV/r, con una estancia en urgencias de más de 24 h, con ausencia de sintomatología atribuible a la infección por SARS-CoV-2 o que ya estuvieran con un tratamiento antiviral en curso previo a su visita al SUH.

Para este estudio se han seguido las recomendaciones de la iniciativa *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (STROBE)²³, cuya lista de verificación puede encontrarse en la [tabla S2 del material suplementario](#). Además, se respetaron los preceptos éticos formulados en la Declaración de Helsinki y se obtuvo el dictamen favorable del CEIM (Comité Ético de Investigación con Medicamentos) del Hospital Clínico San Carlos con el código 22/588-O.M.NoSP. Así mismo, el estudio se inscribió en el Registro Español de Estudios Clínicos con el código 0108-2022-OBS.

Variable principal

Se consideró como variable principal el evento combinado de muerte o ingreso a 30 días por cualquier causa. El seguimiento del paciente comenzó en el momento en que se dio el alta del SUH y

Tabla 1Especificación del ensayo clínico objetivo (*target trial*) y emulación de este (*emulation*) en el presente estudio

	Target trial	Emulación
Criterios de inclusión	Diagnóstico microbiológico de COVID-19 (PCR o test antigénico positivo para SARS-CoV-2) entre el 1 de enero al 31 de agosto de 2022. Visita a un SUH, con estancia en el mismo menos de 24 h. COVID-19 leve-moderado sintomático (sin necesidad de oxígeno suplementario). Tiempo de evolución de los síntomas menor a 7 días. Factores de riesgo para progresión, según las quintas recomendaciones de la AEMPS. Ausencia de criterios de ingreso hospitalario por otro motivo. Decisión clínica de alta hospitalaria. Sin tratamiento antiviral en curso.	Las mismas que el <i>target trial</i> , además de disponibilidad de variables basales en la historia clínica: sexo, edad, fecha y hospital de atención, presencia de inmunosupresión, diálisis, índice de Charlson, sobrepeso, hipertensión, consumo de tabaco, ingreso hospitalario en los últimos 6 meses, momento de inicio de los síntomas, prueba microbiológica realizada y eventos adversos graves registrados.
Estrategias de tratamiento	Cuidados habituales sin tratamiento antiviral. Remdesivir. Nirmatrelvir-ritonavir (solo si 5 o menos días de clínica).	Igual que el <i>target trial</i> .
Estrategia de asignación	Asignación aleatoria a cada estrategia de tratamiento, no cegada.	Los individuos se clasifican para cada estrategia de tratamiento según sus datos observados. Asignación no aleatoria.
Seguimiento	El momento de aleatorización, asignación de tratamiento y alta hospitalaria del SUH son simultáneos. Comienza en el momento del alta hospitalaria del SUH y finaliza (lo que ocurra antes): - Con el ingreso o la muerte del paciente. - A los 30 días del seguimiento del paciente (censura administrativa). - Pérdida de seguimiento (último contacto con el sistema sanitario).	Igual que el <i>target trial</i> .
Variable resultado Contraste causal	Ingreso o muerte por cualquier causa. Efecto por intención de tratar.	Igual que el <i>target trial</i> . Análogo observacional del efecto por intención de tratar.
Plan de análisis	Análisis por intención de tratar: estimador de Kaplan-Meier para construir las curvas de supervivencia, contraste con test de <i>log-rank</i> y regresión semiparamétrica de Cox univariable para estimar el <i>hazard ratio</i> . Vigilancia de aparición de eventos adversos graves.	Equivalente observacional al análisis por intención de tratar: estimación por estandarización de la función de supervivencia y regresión semiparamétrica de Cox multivariable para estimar el <i>hazard ratio</i> ajustado, ambas ajustadas por las covariables basales que han ocasionado la asignación del tratamiento observado. Vigilancia de aparición de eventos adversos graves.

AEMPS: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; NTV/r: nirmatrelvir-ritonavir; SUH: servicios de urgencia hospitalaria

se vigiló la aparición del evento combinado mediante la revisión de su historia clínica, tanto hospitalaria como de atención primaria.

Otras variables

Se recogieron variables demográficas (sexo, edad, fecha y hospital de atención), clínicas (inmunosupresión según la definición dada por la AEMPS⁷, uso de tratamiento renal sustitutivo crónico, índice de Charlson, sobrepeso, hipertensión, consumo de tabaco, ingreso hospitalario en el semestre previo, momento de inicio de síntomas atribuibles a la infección por SARS-CoV-2, momento de llegada y alta del SUH), microbiológicas (forma de diagnóstico, variante aislada en caso de haberse realizado secuenciación), estado vacunal, tratamiento recibido (cuidados habituales sin antiviral, remdesivir o NTV/r) y si el paciente ya había padecido con anterioridad COVID-19. También se recogió si el paciente sufrió una reacción adversa grave atribuible al tratamiento antiviral, definida como aquella que produjera la muerte o riesgo de muerte del paciente, necesidad de ingreso hospitalario, prolongación del ingreso hospitalario, incapacidad o una anomalía fetal. Todos estos datos se recabaron a partir de la historia clínica de cada hospital participante por parte de los investigadores en un formulario electrónico confeccionado con REDCap²⁴, en el periodo del 1 de enero de 2023 al 30 de abril de 2024.

Tamaño muestral

El tamaño muestral se calculó en base al *hazard ratio* (HR) para la ocurrencia del evento combinado, tomando como referencia los resultados publicados por Arbel R et al.²⁵. En este estudio, se observó una incidencia acumulada a 30 días del 0,44% en la rama del antiviral y del 1,90% en la rama de cuidados habituales (*standard of care* [SOC]), que resultó en un HR no ajustado de 0,23. Con un nivel de error tipo I del 5%, realizamos un ajuste por multiplicidad dado el análisis planeado de comparar cada antiviral con el SOC, por lo que resultó en el 2,5% para cada comparación, es decir, remdesivir vs. SOC y NTV/r vs SOC. De esta forma, con una potencia del 80%, se estimó un tamaño muestral necesario sin pérdidas de 1.043 pacientes por cada rama. Además, teniendo en consideración unas pérdidas del 15% por censura u otros motivos, el tamaño final estimado necesario por rama fue de 1.228 pacientes (3.684 en total).

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de la muestra. Las variables categóricas se analizaron a través de su frecuencia absoluta y relativa (porcentaje), y sus distribuciones entre las diferentes ramas de tratamiento se compararon con la prueba Chi-cuadrado. Las variables continuas, con su mediana, primer y tercer cuartiles. Las

comparaciones entre las 3 ramas se hicieron con la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis. En cuanto a las variables tiempo hasta evento, se comparó la incidencia de eventos entre ramas mediante la prueba no paramétrica de *log-rank*.

Se ajustó un modelo explicativo de regresión de Cox para el evento combinado, tomando como variable explicativa principal el tratamiento antiviral recibido (remdesivir, NTV/r o solo cuidados habituales). Se estimó el HR con su intervalo de confianza, tanto crudo (modelo univariable) como ajustado (HRa) por covariables confusoras: sexo, edad, inmunosupresión, ingreso hospitalario en los últimos 6 meses, índice de Charlson, diálisis, hipertensión, sobrepeso, estado vacunal, haber pasado la COVID-19 en el pasado y día de síntomas en que fue atendido el paciente. Las variables continuas no fueron categorizadas. En el modelo multivariable se tomó en cuenta la agrupación de pacientes en diferentes *clústers* (hospitales) mediante un modelo de fragilidad, para tener en cuenta esta posible fuente de heterogeneidad. Además, con las mismas covariables confusoras, se estimó la diferencia de incidencia acumulada estandarizada entre los antivirales y los cuidados habituales sin antiviral mediante el paquete estadístico *stdReg*, teniendo también en cuenta la agrupación de pacientes en hospitales como *cluster*. En ambos análisis (regresión de Cox y estandarización), para evitar que la dependencia de las observaciones procedentes del mismo hospital pudiera conllevar a una subestimación del error estándar, la estimación de la varianza se hizo mediante estimadores robustos tipo *sandwich*^{26,27}. En caso de registrarse una diferencia de incidencia estandarizada a 30 días cuyo intervalo de confianza no incluyera al cero, se calculó el número necesario para tratar (NNT) o el número necesario para hacer daño (NNH), definidos como el inverso de la diferencia de incidencia acumulada al final del seguimiento²⁸. Estos cálculos se realizaron para la muestra completa, para los pacientes mayores de 65 y 80 años, los pacientes inmunosuprimidos y según los días de síntomas (menos de 3 y 5 días).

Asimismo, se examinó la posible influencia de censura informativa mediante la determinación del HRa e incidencia acumulada a 30 días estandarizada para el objetivo principal en 2 muestras simuladas sin censura, una en la que los pacientes con pérdida de seguimiento no hubieran tenido el evento al final del seguimiento a 30 días (*mejor mundo*) y otra en la que todos los pacientes censurados hubieran tenido el evento en el momento de la censura (*peor mundo*)²⁶.

Se fijó el error tipo I en 0,05 y todos los test fueron bilaterales. Dado el ajuste por multiplicidad que se realizó solo para el objetivo principal (cohorte completa), las estimaciones se acompañaron de su intervalo de confianza al 97,5% (IC 97,5%). Para el resto de las estimaciones de los análisis secundarios, se determinó su intervalo de confianza al 95% (IC 95%). Se utilizó el programa R versión 4.3.1 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

Resultados

Descripción de la muestra

En la [figura 1](#) se muestra el flujograma de inclusión del estudio. Se examinaron 36.729 registros y finalmente se incluyeron 2.533 pacientes. En la [tabla 2](#) se pueden apreciar las características basales de los pacientes en cada rama de tratamiento recibido (cuidados habituales sin antiviral, remdesivir o NTV/r). Se registró una mayor proporción de pacientes inmunosuprimidos en aquellos que recibieron antivirales, mientras que los que no los recibieron eran de mayor edad. Hubo una menor representación de pacientes en diálisis y con sobrepeso en los pacientes que recibieron NTV/r, en tanto que esta rama registró una mayor proporción de episodios considerados como reinfecciones. Fue una cohorte ampliamente vacunada, con una proporción de vacunación completa (3 o más

dosis) en todas las ramas de más del 80%. La [figura 2](#) muestra las curvas de incidencia acumulada cruda para cada una de las ramas, así como los pacientes en riesgo en cada momento del seguimiento. La mediana de seguimiento global fue de 30 días (primer y tercer cuartiles, 30-30). En 216 pacientes (8,5%) el seguimiento no fue completo. La rama de NTV/r tuvo menos censura que el resto. En 228 pacientes (9,0%) se registró el evento de interés, de los cuales 23 (0,9%) fueron fallecimientos y 205 (8,1%) ingresos hospitalarios. El diagnóstico microbiológico se hizo por PCR en 978 casos (38,6%), de los que se realizó secuenciación en 279 (28,5% de los pacientes con PCR). Se aisló variante Delta en 26 pacientes (2,7% de los pacientes con PCR), en tanto que en el resto de las secuencias realizadas se determinaron diferentes variantes de Ómicron. No hubo datos faltantes en las covariables basales.

Análisis principal

En la [tabla 3](#) y [figura 3](#) se puede apreciar el resultado del análisis para la cohorte completa. Se registró un HRa de 0,528 (IC 97,5%: 0,330-0,845) asociado al tratamiento con NTV/r respecto al SOC. Esta protección se tradujo en una diferencia de incidencia acumulada estandarizada de evento combinado a 30 días respecto a cuidados habituales del 4,3% (IC 97,5%: 0,4-8,3%). No se pudo rechazar la hipótesis nula de igualdad de efecto de remdesivir respecto a SOC: HRa: 0,855 (IC 97,5%: 0,524-1,394), con una diferencia en incidencia acumulada estandarizada del 1,9% (IC 97,5%: -0,3-5,6%).

Análisis secundarios

La [tabla 3](#) y las [figuras S1 y S2 del material suplementario](#) muestran el resultado del resto de los análisis realizados. El tratamiento con NTV/r se asoció a un HRa que osciló entre 0,343 y 0,570 dependiendo del subgrupo estudiado, salvo para pacientes inmunosuprimidos, en los que la estimación puntual del efecto protector encontrado (HRa: 0,629) no permitió rechazar la hipótesis nula de igualdad de efecto respecto al SOC (IC 95%: 0,394-1,004). En ninguno de los análisis secundarios con remdesivir se obtuvo una asociación que permitiera detectar diferencias respecto al SOC.

Número necesario de pacientes para tratar

Las [figuras 3, S1 y S2 del material suplementario](#) muestran las curvas de diferencia de incidencia acumulada estandarizada para cada uno de los fármacos comparados con los cuidados habituales. Esta diferencia incluyó el cero para remdesivir, pero sí se obtuvo un intervalo de confianza estrictamente positivo para NTV/r en la cohorte completa, en los pacientes mayores de 65 años y en aquellos que consultaron antes de 3 y 5 días de clínica. Se puede apreciar así mismo el solapamiento parcial de los intervalos de confianza de ambos fármacos. El NNT para evitar una hospitalización o ingreso a 30 días por cualquier motivo de NTV/r en la población diana fue de 24 pacientes (IC 97,5%: 13-283). En los análisis secundarios para NTV/r, en los pacientes mayores de 65 años fue de 20 (IC 95%: 11-182), en los pacientes con menos de 5 días de síntomas, 27 (IC 95%: 14-538) y en pacientes con menos de 3 días de síntomas, 20 (IC 95%: 10-741). Para el resto de los subgrupos con NTV/r el intervalo de confianza de la diferencia de incidencia acumulada estandarizada incluyó el cero.

Análisis de sensibilidad

En el escenario más optimista (*mejor mundo*) en el que todos los pacientes con pérdida de seguimiento antes de los 30 días se considera que no tuvieron el evento combinado al final del seguimiento, el HRa fue de 0,854 (IC 97,5%: 0,526-1,386) para remdesivir y de

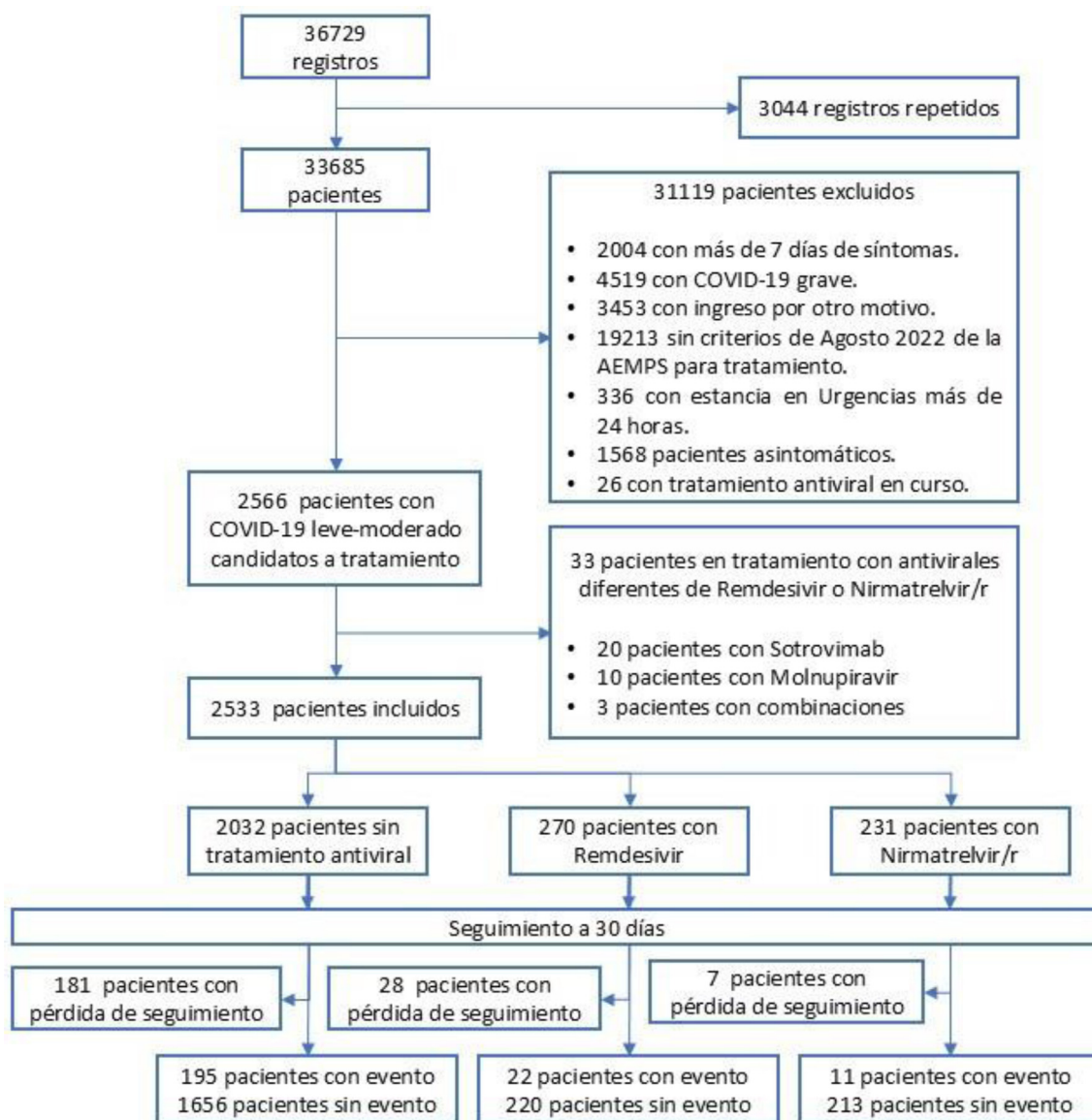


Figura 1. Flujograma de inclusión.

Tabla 2
Características basales de la muestra

	Sin antiviral (n = 2.032)	Remdesivir (n = 270)	NTV/r (n = 231)	p-valor
Mujer	1.022 (50,3%)	154 (57,0%)	128 (55,4%)	0,052
Diálisis	93 (4,6%)	25 (9,3%)	4 (1,7%)	<0,001
Inmunosupresión	435 (21,4%)	145 (53,7%)	175 (75,8%)	<0,001
COVID-19 pasado	149 (7,3%)	17 (6,3%)	28 (12,1%)	0,023
Hospitalización en los últimos 6 meses	282 (13,9%)	45 (16,7%)	40 (17,3%)	0,208
Sobrepeso	360 (17,7%)	34 (12,6%)	22 (9,5%)	0,001
Hipertensión	1.416 (69,7%)	170 (63,0%)	86 (37,2%)	<0,001
Edad [§]	78,33 (69,86, 85,71)	69,93 (58,66, 80,06)	64,24 (51,56, 77,92)	<0,001
Índice de Charlson [§]	2,00 (1,00, 3,00)	2,00 (1,00, 4,00)	2,00 (1,00, 3,00)	0,048
Día de síntomas a su llegada a urgencias [§]	2,05 (1,00, 3,35)	2,05 (1,00, 3,14)	2,00 (1,05, 3,00)	0,407
No vacunado	136 (6,7%)	17 (6,3%)	13 (5,6%)	0,128
Vacunado con 2 dosis	203 (10,0%)	23 (8,5%)	21 (9,1%)	
Vacunado con 3 dosis	1361 (67,0%)	166 (61,5%)	159 (68,8%)	
Vacunado con 4 dosis	332 (16,3%)	64 (23,7%)	38 (16,5%)	
Nunca fumador	856 (42,1%)	107 (39,6%)	90 (39,0%)	0,042
Fumador activo	143 (7,0%)	26 (9,6%)	19 (8,2%)	
Exfumador	554 (27,3%)	76 (28,1%)	48 (20,8%)	
Estado de fumador desconocido	479 (23,6%)	61 (22,6%)	74 (32,0%)	

Variables cualitativas expresadas como frecuencia absoluta y relativa entre paréntesis, con p-valor calculado con la prueba de Chi-cuadrado. Variables cuantitativas (§) expresadas como mediana y rango intercuartílico entre paréntesis, con p-valor calculado con la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis.

NTV/r: nirmatrelvir-ritonavir.

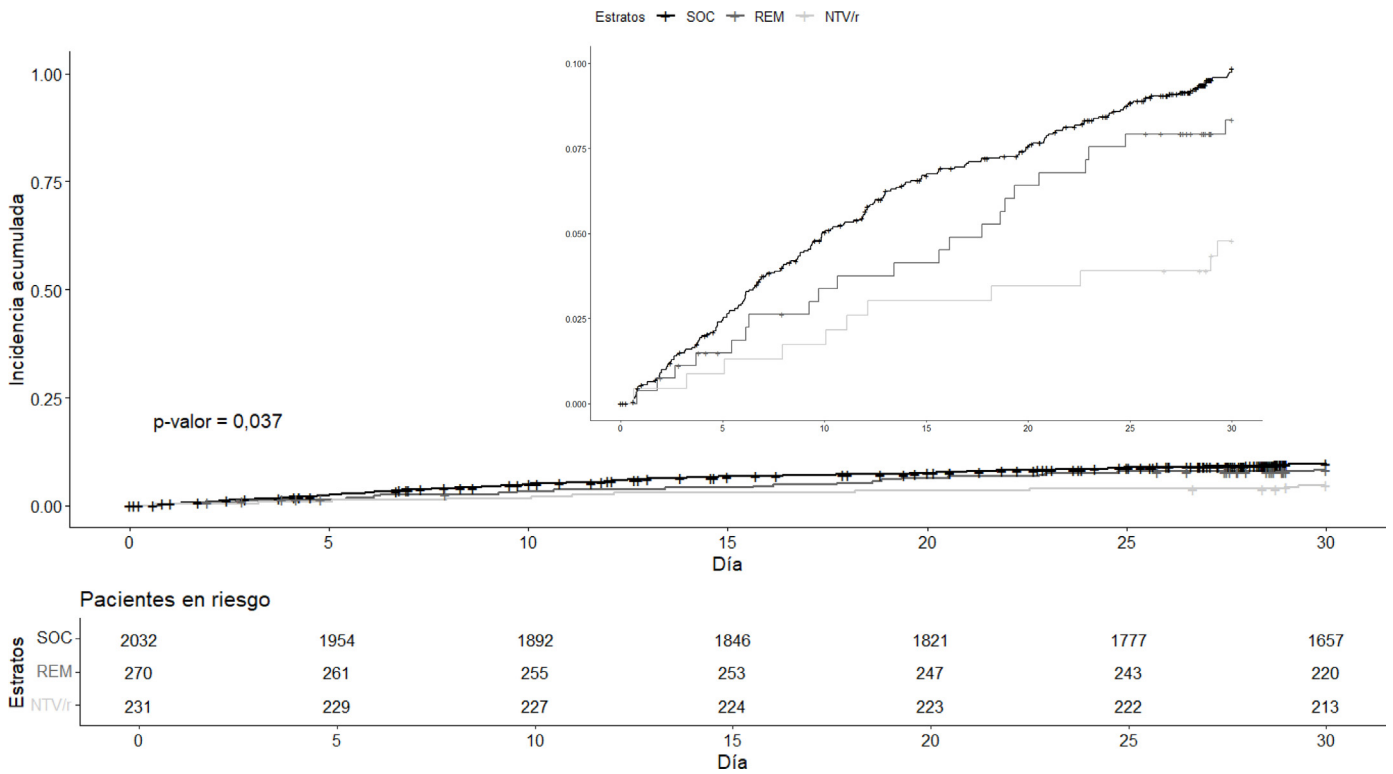


Figura 2. Curvas crudas de incidencia acumulada para el evento combinado por rama de tratamiento, p-valor obtenido mediante la prueba de *log-rank*. NTV/r: nirmatrelvir-ritonavir; REM: remdesivir; SOC: *standard of care* (sin tratamiento antiviral).

Tabla 3
Resultados de los modelos de regresión de Cox estimados

	Pacientes	Eventos	Remdesivir vs. SOC		Nirmatrelvir-ritonavir vs. SOC	
			HR crudo (IC)	HR ajustado (IC)	HR crudo (IC)	HR ajustado (IC)
Cohorte completa	2.533	228	0,835 (0,505-1,383)	0,855 (0,524-1,394)	0,470 (0,235-0,942)	0,528 (0,330-0,845)
Mayores de 65 años	1.998	199	1,139 (0,709-1,829)	0,980 (0,646-1,487)	0,508 (0,225-1,146)	0,490 (0,279-0,863)
Mayores de 80 años	1.013	113	0,726 (0,319-1,652)	0,669 (0,302-1,481)	0,328 (0,081-1,327)	0,343 (0,138-0,852)
Pacientes inmunosuprimidos	755	68	0,673 (0,349-1,300)	0,806 (0,318-2,041)	0,498 (0,252-0,960)	0,629 (0,394-1,004)
Menos de 5 días de clínica	2.290	201	0,839 (0,528-1,334)	0,833 (0,526-1,318)	0,499 (0,271-0,918)	0,570 (0,377-0,859)
Menos de 3 días de clínica	1.719	148	0,696 (0,394-1,232)	0,747 (0,377-1,480)	0,345 (0,152-0,782)	0,452 (0,206-0,878)

El intervalo de confianza (IC) se proporciona al 97,5% en la cohorte completa, y al 95% para el resto de los análisis. Cada fármaco se compara con cuidados habituales (SOC), sin antiviral.
HR: *hazard ratio*; vs: *versus*.

0,533 (IC 97,5%: 0,331-0,858) para NTV/r. La diferencia en incidencia acumulada a 30 días de remdesivir respecto a SOC fue del 1,3% (IC 97,5%: -3,0-5,5%), y para el NTV/r del 4,2% (IC 97,5%: 0,3-8,0%).

En el escenario más pesimista (*peor mundo*), en el que se considera que todos los pacientes con censura presentan el evento combinado en el momento de la pérdida de seguimiento, el HRA fue de 0,988 (IC 97,5%: 0,578-1,689) para remdesivir y de 0,439 (IC 97,5%: 0,288-0,670) para NTV/r. La diferencia en incidencia acumulada a 30 días de remdesivir respecto a SOC fue del 0,2% (IC 97,5%: -8,7-9,1%), y para NTV/r del 9,8% (IC 97,5%: 0,9-18,6%).

Eventos adversos graves atribuidos a los antivirales

No se registró ningún evento adverso grave atribuible a los antivirales.

Discusión

En los pacientes con riesgo de progresión de la enfermedad debido a factores de riesgo subyacentes, el tratamiento precoz de la COVID-19 leve-moderada con NTV/r se asoció con una disminución del riesgo de ingreso o muerte por cualquier causa a 30 días. Esta asociación se reprodujo en algunos análisis de subgrupos, si bien estas comparaciones estuvieron limitadas por la disminución que conllevan del tamaño muestral. Esta asociación protectora es consistente pues se ajustó por potenciales variables confusoras mediante regresión múltiple y estandarización y, además, se tuvo en cuenta el factor hospital como posible fuente de heterogeneidad en el efecto. Estos resultados encontrados se han replicado en otras localizaciones geográficas^{25,29}, con una asociación protectora frente al ingreso y muerte similar a la encontrada en este estudio.

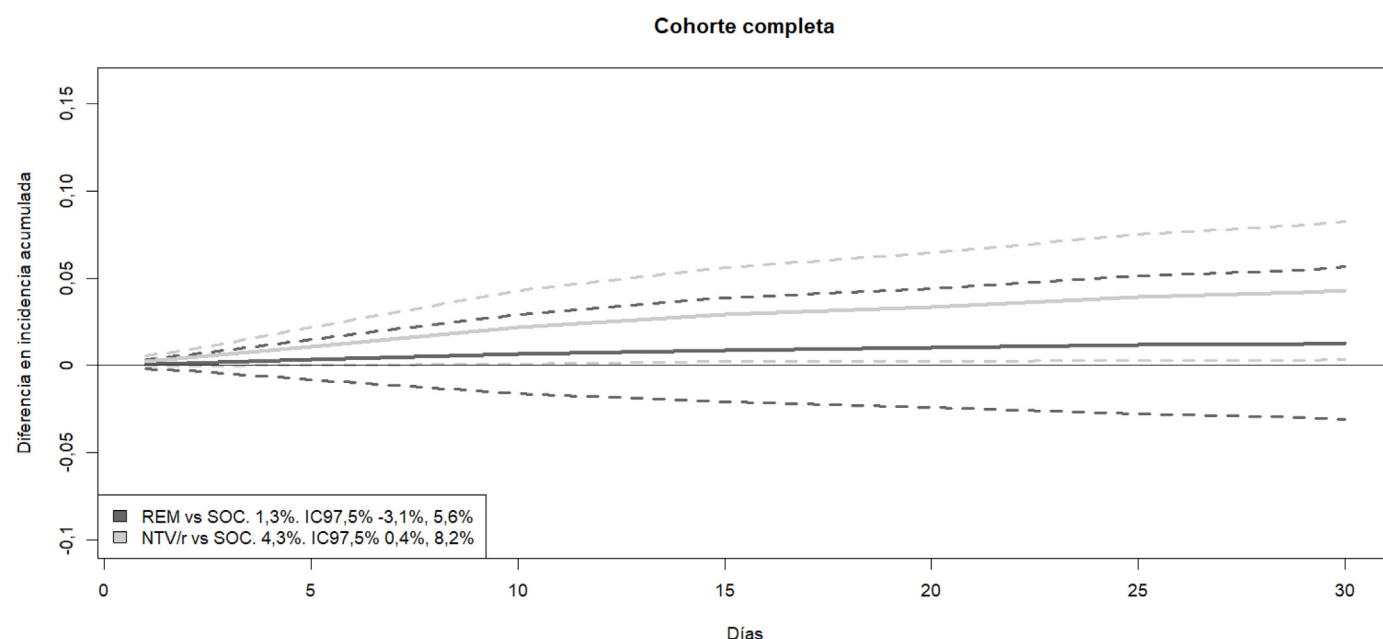


Figura 3. Curvas de diferencia de incidencia acumulada estandarizada de los fármacos comparados con cuidados habituales. En la leyenda figura, junto a la comparación, la disminución de la incidencia acumulada estandarizada a 30 días con su intervalo de confianza al 97,5%. A mayor diferencia positiva, mayor magnitud del efecto protector. NTV/r: nirmatrelvir/ritonavir; REM: remdesivir. Líneas continuas: estimación puntual. Líneas discontinuas: intervalo de confianza al 97,5%.

En el caso de remdesivir, aunque las estimaciones puntuales sugieren un efecto protector, sus intervalos de confianza incluyeron el uno para la regresión múltiple de Cox y el cero en la diferencia de incidencias estandarizadas, por lo que no es posible rechazar la hipótesis nula de igualdad de efectos entre remdesivir y SOC. Esta diferencia encontrada del efecto de ambos antivirales frente al estándar de cuidados sin antiviral no debe interpretarse en términos de superioridad de un antiviral frente al otro, puesto que el diseño del estudio no permite hacer esta comparación y, además, los intervalos de confianza de las estimaciones de ambos antivirales se solapan. Asimismo, en otro estudio realizado en EE. UU. en adultos ingresados sin necesidad de oxígeno suplementario con un tamaño muestral mayor (11.6376 pacientes, casi 46 veces más respecto a nuestro estudio), se objetivó una asociación protectora de remdesivir frente a la mortalidad a 28 días (aHR: 0,83; IC 95%: 0,76-0,90)³⁰. En otro estudio realizado en México en pacientes inmunosuprimidos con COVID-19 leve-moderada, también se encontró una asociación protectora frente al ingreso y muerte a 28 días (aHR: 0,16; IC 95%: 0,06-0,44)³¹. La discrepancia de resultados del presente trabajo respecto a lo conocido previamente a través de las mencionadas publicaciones podría estar en relación con el tamaño muestral de nuestro estudio, que no alcanzó la previsión inicial.

Respecto a la seguridad, no se detectó ningún evento adverso grave. Esta información de efectividad y seguridad supone, hasta donde conocemos, una aportación nueva acerca de los resultados clínicos del tratamiento antiviral frente a la COVID-19 leve-moderada en población española con riesgo de progresión que consulta en los SUH.

Nuestro estudio tiene varias fortalezas. En primer lugar, las condiciones de aplicación de los fármacos durante el periodo de reclutamiento son parecidas a las que existen actualmente, tanto en los criterios de prescripción de los antivirales como en cuanto a las características clínico-virológicas, con una población con un alto grado de inmunidad por infecciones previas y vacunación, y con variantes de una virulencia parecida (todas son diferentes variantes Ómicron)^{8,11,20}. Por tanto, es de esperar que los resultados hallados se mantengan en la actualidad. En segundo lugar, la toma en

cuenta de la posible heterogeneidad de los pacientes atribuible a su atención en diferentes hospitales hace que los resultados sean más generalizables en el territorio español²⁶. En tercer lugar, la estimación de la cuantificación del efecto no se limita a una tasa relativa de riesgos (HRa), sino que se proporciona una estimación absoluta del mismo en términos de diferencia de incidencia acumulada y NNT. Esta estimación absoluta permite tener una información más completa acerca de la estimación del efecto^{27,28}. Además, los resultados del análisis de sensibilidad para determinar el impacto de una posible censura informativa lo descartan, pues proporcionan unas estimaciones en sentido y magnitud muy parecidas entre ellas y similares a las encontradas en el análisis principal²⁶. Por último, el uso del marco conceptual de emulación de un ensayo clínico proporciona un respaldo sólido al depurar la magnitud del efecto y aproximar una estimación causal^{21,22}.

La principal limitación de este estudio es que la tasa de prescripción de antivirales en los SUH españoles no fue la esperada y no se alcanzó el tamaño muestral exigido para las ramas de pacientes con tratamiento antiviral. Ello se compensó parcialmente con un mayor número de pacientes sin tratamiento antiviral. Esta limitación ocasiona que se pierda potencia estadística para encontrar un posible efecto real subyacente de las intervenciones²⁶. Por otra parte, la naturaleza retrospectiva del estudio hace que sea más vulnerable a la pérdida de información que no estuviera registrada en la historia clínica. Se subsanó con un examen riguroso de las historias clínicas de los pacientes incluidos y un proceso exhaustivo de depuración de la base de datos de cada hospital con los respectivos equipos investigadores. Como consecuencia de esto, no hubo datos faltantes en la base de datos. Si bien no se registraron eventos adversos graves atribuibles a los antivirales, no se puede descartar que aparecieran eventos adversos leves que hayan pasado desapercibidos, tales como la disgeusia, frecuente evento adverso leve y transitorio de NTV/r⁶. Por último, aunque se ha realizado un esfuerzo considerable en depurar el efecto para intentar asumir causalidad en el análisis, nunca se puede asegurar dicha relación causal en un estudio observacional pues no es posible descartar completamente la presencia de variables confusoras no medidas o la existencia de confusión residual no ajustada por el modelo

elegido²¹. Esta situación, que puede existir en cualquier estudio de naturaleza observacional, hace que la incertidumbre pueda ser mayor a la medida y que las estimaciones puntuales puedan verse afectadas³². En cualquier caso, en el presente estudio se ha llegado a la misma conclusión en las estimaciones a través de 2 métodos de ajuste diferentes, regresión múltiple y estandarización, por lo que podemos afirmar que los hallazgos son robustos.

Es necesario realizar nuevos estudios en población española con un tamaño muestral adecuado para investigar el efecto de remdesivir en la población actual, así como la efectividad en población inmunosuprimida para ambos antivirales. Respecto a esta población, es de vital interés distinguir entre diferentes grados y tipos de inmunosupresión (humoral, celular, etc.) para poder individualizar y optimizar las pautas de tratamiento³³.

Conclusión

El tratamiento precoz con NTV/r de la COVID-19 leve-moderada en los pacientes con riesgo de progresión en SUH españoles se asoció con una disminución del riesgo de ingreso y muerte por cualquier causa a 30 días. No se halló una diferencia en el efecto de remdesivir respecto al SOC, si bien la potencia del estudio fue subóptima pues no se pudo alcanzar el tamaño muestral planeado. Ambos tratamientos fueron muy seguros para los pacientes pues no se registró ningún evento adverso grave.

Financiación

Este trabajo ha sido financiado parcialmente por la beca de investigación PID2022-137050NB-I00. Ministerio de Ciencia e Innovación, España (TPP). Se trató de una colaboración no condicionada, por lo que ello no ha influido en el diseño, recogida de datos, análisis de estos ni en la redacción o revisión del manuscrito.

Los gastos de publicación del artículo han sido financiados por la Fundación para la Investigación e Innovación Biomédica del Hospital Universitario Infanta Sofía y Hospital Universitario del Henares (FIIB HUIS HHEN).

Consideraciones éticas

Se ha llevado a cabo de conformidad con el Código de Ética de la Asociación Médica Mundial (Declaración de Helsinki). Se obtuvo la aprobación del CEIm (Comité Ético de Investigación con Medicamentos) del Hospital Universitario Clínico San Carlos de Madrid, con el código 22/588-O.M.NoSP. Así mismo, el estudio se inscribió en el Registro Español de Estudios Clínicos con el código 0108-2022-OBS. Se consideró exento de la solicitud de consentimiento informado a los participantes.

Conflicto de intereses

CMRL ha recibido honorarios en concepto de conferencias y financiación de asistencia a congresos por parte de Gilead y Pfizer. MSRG ha recibido financiación para la asistencia a congresos por parte de Gilead. El resto de los autores declaran no tener conflicto de intereses en relación con el presente artículo.

Agradecimientos

A Miguel Ángel Luque Fernández por sus consejos en el abordaje metodológico.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.medcli.2025.106912](https://doi.org/10.1016/j.medcli.2025.106912).

Bibliografía

1. Pulido-Herrero E, Larrea N, García-Gutiérrez S, Gallardo MS, Gamazo-Del-Río JJ, Gascón M, et al. Nonadverse COVID-19 evolution predictors: The CoNAE scale. *Emergencias*. 2024;35:335–44. [http://dx.doi.org/10.55633/s3me/E024.2023](https://doi.org/10.55633/s3me/E024.2023).
2. Douillet D, Gennai S, Claessens YE, Hachez M, Penaloza A, Sebbane M, et al. Validation of the revised HOME-CoV rule to safely discharge patients with COVID-19: A multicenter prospective cohort. *Emergencias*. 2024;35:391–4. [http://dx.doi.org/10.55633/s3me/E032.2023](https://doi.org/10.55633/s3me/E032.2023).
3. Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juarez E, Crespo Casal M, Moya J, Falci DR, et al. Early Treatment for Covid-19 with SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody Sotrovimab. *N Engl J Med*. 2021;385:1941–50. [http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa210934](https://doi.org/10.1056/NEJMoa210934).
4. Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, Kovalchuk E, Gonzalez A, Delos Reyes V, et al. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. *N Engl J Med*. 2022;386:509–20. [http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2116044](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2116044).
5. Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, Mera J, Webb BJ, Perez G, et al. Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. *N Engl J Med*. 2022;386:305–15. [http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2116846](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2116846).
6. Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, Abreu P, Bao W, Wisemandle W, et al. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med*. 2022;386:1397–408. [http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2118542](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2118542).
7. AEMPS. Criterios para valorar la administración de las nuevas alternativas terapéuticas antivirales frente a la infección por SARS-CoV-2 (por orden de priorización). Versiones 3 a 6. 2022 [consultado 1 Nov 2024] Disponible en: <https://n9.cl/tvkabw>
8. AEMPS. Criterios para valorar la administración de las nuevas alternativas terapéuticas antivirales frente a la infección por SARS-CoV-2. Versión 7. 2023 [consultado 1 Nov 2024] Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/acceso-a-medicamentos-es-situaciones-especiales/criterios-para-valorar-la-administracion-de-las-nuevas-alternativas-terapeuticas-antivirales-frente-a-la-infeccion-por-sars-cov-2/>
9. Ministerio de Sanidad. Estrategia de Vacunación COVID-19 en España, 2023 [consultado 24 Oct 2024] Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/areas/alertasEmergenciasSanitarias/alertasActuales/nCov/vacunaCovid19.htm>
10. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Actualización no 672 COVID-19, 2023 [consultado 1 Oct 2024] Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/areas/alertasEmergenciasSanitarias/alertasActuales/nCov/documentos/Actualizacion.672.COVID-19.pdf>
11. Hodcroft E, Aksamentov I, Neher R, Bedford T, Hadfield J, Zuber M, et al. CoVariants: Overview of Variants in Countries. 2024 [accessed 1 Nov 2024] Available from: <https://covariants.org/per-country?country=Spain>
12. Tzou PL, Tao K, Pond SLK, Shafer RW. Coronavirus Resistance Database (CoV-RDB): SARS-CoV-2 susceptibility to monoclonal antibodies, convalescent plasma, and plasma from vaccinated persons. *PLoS One*. 2022;17:e0261045. [http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0261045](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0261045).
13. Butler CC, Hobbs FDR, Gbinigie OA, Rahman NM, Hayward G, Richards DB, et al. Molnupiravir plus usual care versus usual care alone as early treatment for adults with COVID-19 at increased risk of adverse outcomes (PANORAMIC): An open-label, platform-adaptive randomised controlled trial. *Lancet*. 2023;401:281–93. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)02597-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02597-1).
14. Beraud G, Bouetard L, Civljak R, Michon J, Tulek N, Lejeune S, et al. Impact of vaccination on the presence and severity of symptoms in hospitalized patients with an infection of the Omicron variant (B.1.1.529) of the SARS-CoV-2 (subvariant BA.1). *Clin Microbiol Infect*. 2023;29:642–50. [http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2022.12.020](https://doi.org/10.1016/j.cmi.2022.12.020).
15. Montero-Pérez FJ, Cobos Requena ÁM, González del Castillo J, Jacob J, García-Lamberechts EJ, Piñera Salmerón P, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on demand for emergency department care for older patients: The EDEN-7 COVID cohort study. *Emergencias*. 2024;35:270–8. [http://dx.doi.org/10.55633/s3me/E042.2023](https://doi.org/10.55633/s3me/E042.2023).
16. Fresco L, Osorio G, Marco DN, Artajona L, Sempertegui D, Piñango D, et al. Mortality risk model validation in a prospective cohort of patients from the sixth wave of the COVID-19 pandemic in a hospital emergency department. *Emergencias*. 2024;35:15–24. [http://dx.doi.org/10.55633/s3me/E094.2023](https://doi.org/10.55633/s3me/E094.2023).
17. González del Castillo J. Importance of assessing risk for a poor COVID-19 outcome in the post-vaccination era. *Emergencias*. 2023;35:1–3. [http://dx.doi.org/10.55633/s3me/E091.2023](https://doi.org/10.55633/s3me/E091.2023).
18. Portmann L, de Kraker MEA, Fröhlich G, Thiabaud A, Roelens M, Schreiber PW, et al. Hospital Outcomes of Community-Acquired SARS-CoV-2 Omicron Variant Infection Compared With Influenza Infection in Switzerland. *JAMA Netw Open*. 2023;6:e2255599. [http://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.55599](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.55599).
19. Xie Y, Choi T, Al-Aly Z. Risk of Death in Patients Hospitalized for COVID-19 vs Seasonal Influenza in Fall-Winter 2022-2023. *JAMA*. 2023;329:1697. [http://dx.doi.org/10.1001/jama.2023.5348](https://doi.org/10.1001/jama.2023.5348).
20. González del Castillo J, Fernández-Simón Almela A, Jacob J, Arranz M, Espinosa B, de la Torre Martí H, et al. Antiviral treatment for SARS-CoV-2 infection in the current situation: A position paper of the Spanish

- Society of Emergency Medicine (SEMES). Emergencias. 2024;36:211–21, <http://dx.doi.org/10.55633/s3me/022.2024>.
21. Hernán MA, Robins JM. Causal Inference. What if. Boca Raton: Chapman and Hall/CRC; 2020.
 22. Boyne DJ, Brenner DR, Gupta A, Mackay E, Arora P, Wasiak R, et al. Head-to-head comparison of FOLFIRINOX versus gemcitabine plus nab-paclitaxel in advanced pancreatic cancer: A target trial emulation using real-world data. *Ann Epidemiol*. 2023;78:28–34, <http://dx.doi.org/10.1016/j.annepidem.2022.12.005>.
 23. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: Guidelines for reporting observational studies. *Lancet*. 2007;370:1453–7, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61602-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61602-X).
 24. Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research electronic data capture (REDCap)—A metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform*. 2009;42:377–81, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbi.2008.08.010>.
 25. Arbel R, Wolff Sagy Y, Hoshen M, Battat E, Lavie G, Sergienko R, et al. Nirmatrelvir Use and Severe Covid-19 Outcomes during the Omicron Surge. *N Engl J Med*. 2022;387:790–8, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2204919>.
 26. Collet D. Modelling Survival Data in Medical Research. Cuarta. Chapman and Hall/CRC Press. 2023.
 27. Sjölander A. Regression standardization with the R package stdReg. *Eur J Epidemiol*. 2016;31:563–74, <http://dx.doi.org/10.1007/s10654-016-0157-3>.
 28. Mendes D, Alves C, Batel-Marques F. Number needed to treat (NNT) in clinical literature: An appraisal. *BMC Med*. 2017;15:112, <http://dx.doi.org/10.1186/s12916-017-0875-8>.
 29. Schwartz KL, Wang J, Tadrous M, Langford BJ, Daneman N, Leung V, et al. Population-based evaluation of the effectiveness of nirmatrelvir–ritonavir for reducing hospital admissions and mortality from COVID-19. *Can Med Assoc J*. 2023;195:E220–6, <http://dx.doi.org/10.1503/cmaj.221608>.
 30. Mozaffari E, Chandak A, Chima-Melton C, Kalil AC, Jiang H, Lee E, et al. Remdesivir is Associated with Reduced Mortality in Patients Hospitalized for COVID-19 Not Requiring Supplemental Oxygen. *Open Forum Infect Dis*. 2024;11, <http://dx.doi.org/10.1093/ofid/ofae202>.
 31. Rajme-López S, Martínez-Guerra BA, Zalapa-Soto J, Román-Montes CM, Tamez-Torres KM, González-Lara MF, et al. Early Outpatient Treatment With Remdesivir in Patients at High Risk for Severe COVID-19: A Prospective Cohort Study. *Open Forum Infect Dis*. 2022;9, <http://dx.doi.org/10.1093/ofid/ofac502>, ofac502.
 32. Deeks J, Dinnes J, D'Amico R, Sowden A, Sakaravitch C, Song F, et al. Evaluating non-randomised intervention studies. *Health Technol Assess (Rockv)*. 2003;7:1–1730, <http://dx.doi.org/10.3310/hta7270>.
 33. Li Y, Choudhary MC, Regan J, Boucau J, Nathan A, Speidel T, et al. SARS-CoV-2 viral clearance and evolution varies by type and severity of immunodeficiency. *Sci Transl Med*. 2024;16, <http://dx.doi.org/10.1126/scitranslmed.adk1599>, eadk1599.