

doi: 10.30827/ars.v65i4.30863

Artículos originales

Perfil de seguridad de Paxlovid® contra SARS-CoV2 en pacientes de un hospital en México


Safety profile of Paxlovid® against SARS-CoV2 in patients at a hospital in Mexico

Belem Arieth Chan-Canche¹  0009-0005-7607-1563

Abraham Arcos-Díaz²  0000-0001-6094-620X

Kyra Angélica Argaez-Ojeda¹  0009-0006-8800-2159

Darwin Stalin Torres-Erazo³  0000-0001-9049-9199

Carmen Patricia Marín-Alvarado²  0000-0001-7541-0934

Gustavo Bonnabel-Becerra⁴  0009-0004-1080-1327

¹Departamento de Medicina Interna, Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán, Mérida, México.

²Centro Institucional de Farmacovigilancia, Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán, Mérida, México.

³Unidad de Enfermedades Infecciosas y Vigilancia Epidemiológica, Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán, Mérida, México.

⁴Subdirección de Atención Ambulatoria, Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán, Mérida, México.

Correspondencia

Belem Arieth Chan Canche
belemariethchan@gmail.com

Recibido: 15.05.2024

Aceptado: 07.07.2024

Publicado: 20.09.2024

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Agradecimientos

No procede.

Resumen

Introducción: Debido al incremento de contagios de la variante Ómicron de la Enfermedad por Coronavirus 2019, la autoridad sanitaria mexicana autorizó el antiviral oral Paxlovid® para el tratamiento ambulatorio de pacientes con infección leve a moderada. Contando con un perfil de seguridad limitado, el objetivo fue describir las reacciones adversas y otros problemas de seguridad relacionados con el uso, tratados en un hospital de tercer nivel en México y compararlas con las reportadas en otros países.

Método: Serie clínica semilongitudinal prospectiva realizado en el Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán entre 17 octubre 2022 y 10 julio de 2023. Se le dio seguimiento por llamada telefónica a los pacientes tratados con Paxlovid®, siendo cuestionados sobre las reacciones adversas presentadas durante el tratamiento.

Resultados: Se incluyeron 65 pacientes. La edad promedio fue 46,8±15,3 años. El 89,2 % (n=58) presentó una o más reacciones adversas y 13,8 % (n=9) suspendió el tratamiento debido a las mismas. Se identificaron un total de 132 reacciones adversas, 2±1 por paciente, siendo las más frecuentes de tipo leve (78 %) como sabor amargo, náuseas y cansancio. Se identificaron otras reacciones adversas no reportadas en el prospecto de Paxlovid®.

Conclusiones: Paxlovid® tiene un perfil de seguridad aceptable y equiparable con otros estudios, siendo consistente con la experiencia clínica previa y respaldando la seguridad del uso de la combinación de nirmatrelvir y ritonavir como opción terapéutica contra la Enfermedad por Coronavirus 2019.

Palabras clave: Nirmatrelvir; Ritonavir; COVID-19; Agentes Antivirales; Pacientes ambulatorios.

Abstract

Introduction: Due to the increase in infections of the Omicron variant of Coronavirus Disease 2019, the Mexican health authority authorized the oral antiviral Paxlovid® for the outpatient treatment of patients with mild to moderate infection. Having a limited safety profile, the objective was to describe the adverse reactions and other safety problems related to the use, treated in a tertiary hospital in Mexico and compare them with those reported in other countries.

Method: Semilongitudinal and prospective clinical series developed out at the Regional High Specialty Hospital of the Yucatan Peninsula between October 17, 2022, and July 10, 2023. Patients treated with Paxlovid® were interviewed by telephone calls and were asked about any adverse reactions presented.

Results: A total of 65 patients were included. The average age was 46,8±15,3 years. 89,2 % (n=58) presented one or more adverse reactions and 13,8 % (n=9) discontinued treatment due to them. In general, 132 adverse reactions were identified, 2±1 per patient, the most frequent being mild (78 %) such as bitter taste, nausea and fatigue. Other adverse reactions not reported in the Paxlovid® package insert was identified.

Conclusions: Paxlovid® has an acceptable safety profile comparable to that of other studies, this being consistent with previous clinical experience and supporting the safety of the use of nirmatrelvir y ritonavir combination drug as a therapeutic option against Coronavirus Disease 2019.

Keywords: Nirmatrelvir; Ritonavir; COVID-19; Antiviral Agents; Outpatients.

Puntos clave

La combinación de nirmatrelvir y ritonavir (Paxlovid®) es un medicamento de carácter experimental aprobado en 2022 en México para el tratamiento ambulatorio de infección por SARS-COV-2, del cual se realizaron reportes en diferentes países sobre las reacciones adversas más frecuentes (disgeusia, cefalea, náuseas y cansancio), presentadas durante el tratamiento.

Añade información acerca de la seguridad en el uso de la combinación de nirmatrelvir y ritonavir haciendo una comparación entre las reacciones adversas encontradas y las reportadas en el prospecto del medicamento, y en estudios similares realizados en otros países.

Busca servir al personal de salud como material de referencia para tomar precauciones al momento de administrar Paxlovid®, tanto para advertir las reacciones adversas que pudiera presentar el paciente, vigilarlas, y revisar previamente las interacciones que pudiera tener con otros medicamentos.

Introducción

Debido al repunte de contagios del Síndrome Respiratorio Agudo Severo por Coronavirus 2 (SARS-CoV-2), de la variante Ómicron, durante el periodo de 2021 al 2023, la FDA (Food and Drug Admi-

nistration) autorizó para uso emergente dos antivirales orales, el molnupiravir y la combinación de nirmatrelvir y ritonavir (Paxlovid®) para el tratamiento ambulatorio de pacientes con infección por SARS-CoV-2 leve o moderada. Ambos medicamentos deben administrarse dentro de los primeros cinco días posteriores a la manifestación de síntomas de la infección, sin embargo, la combinación de nirmatrelvir y ritonavir (Paxlovid®) demostró mayor reducción del riesgo de hospitalizaciones y muerte⁽¹⁾.

El nirmatrelvir es un inhibidor de la proteasa principal (Mpro) del SARS-CoV-2 y, el ritonavir es un inhibidor de la proteasa del virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 y del citocromo P450 (en concreto el CYP3A4). Al inhibir la Mpro, el SARS-CoV-2 se vuelve incapaz de replicarse, sin embargo, el ritonavir, a pesar de que no tiene ninguna acción en contra del virus, ayuda a incrementar los niveles séricos de nirmatrelvir⁽¹⁾ y durante décadas ha sido utilizado como un potenciador para los inhibidores de la proteasa⁽²⁾. El nirmatrelvir ha demostrado actividad en contra de las variantes Alfa, Beta, Gamma, Delta y Lambda del SARS-CoV-2, sin embargo, hasta el momento únicamente existen estudios con baja evidencia de su actividad contra la variante Ómicron^(1,3). La dosis recomendada de nirmatrelvir-ritonavir es de 300 mg/ 100 mg cada doce horas por cinco días, y no requiere ajustarse a una tasa de filtrado glomerular (TFG) levemente disminuida, pero si en TFG menor a 60 ml/minuto; de igual manera no requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática clase Child Pugh A y B, pero no está recomendado en pacientes con clase Child Pugh C. El nirmatrelvir es eliminado por vía renal junto con el ritonavir⁽¹⁾.

En enero de 2022 el gobierno de México autorizó, mediante un consenso de expertos, el uso de combinación de nirmatrelvir y ritonavir (Paxlovid®) como estrategia nueva de tratamiento contra la Enfermedad por Coronavirus 2019 (COVID-19)⁽⁴⁾, sin embargo, puesto que existía escasez de información postautorización de este nuevo antiviral, fue tomado como un fármaco de carácter experimental, razón por la cual, se decidió dar seguimiento a todos los pacientes tratados con Paxlovid® en el Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán (HRAEPY) al ser este el centro de referencia COVID-19 a nivel Secretaría de Salud de toda la península de Yucatán, esto con el objetivo de describir las reacciones adversas (RA) y otros problemas de seguridad relacionados con el uso (PSRU) de combinación de nirmatrelvir y ritonavir, advirtiendo y vigilando las RA que pudiera presentar el paciente al momento de administrar el medicamento y comparándolas con las reportadas en otros países.

Métodos

Serie clínica semilongitudinal prospectiva que se llevó a cabo en el Centro Institucional de Farmacovigilancia (CIFV) del HRAEPY entre el 17 octubre 2022 y el 10 julio 2023. Se incluyeron en el estudio pacientes con prueba positiva a antígenos COVID-19, con inicio de síntomas en los primeros cinco días y que se presentaron para recibir tratamiento completo con la combinación de nirmatrelvir y ritonavir (Paxlovid®). La valoración clínica y la prescripción del antiviral fue realizada por un médico especialista, previo a la dispensación y seguimiento telefónico por los autores del presente artículo.

Se realizó el cálculo de tamaño de muestra para 95% confianza, considerando 78 pacientes en intención de tratar, para una respuesta del 50% de reacciones adversas y un margen de error máximo de 5% $n=N[Z\alpha/2(P*Q)]/e^2*[(N-1) +Z\alpha/2(P*Q)]$, teniendo como resultado 65 pacientes. Se consideró un muestreo simple con selección de participantes en orden de aparición, con reemplazo de los pacientes que no proporcionaron su consentimiento para el estudio hasta alcanzar 65, se eliminaron y reemplazaron aquellos que no pudieron ser contactados para ser entrevistados y quienes no concluyeron el tratamiento.

La dosis de tratamiento fue de 300 mg nirmatrelvir más 100 mg ritonavir, cada doce horas, por cinco días, conforme a la política de uso emergente autorizado en México⁽⁴⁾. La recolección de los datos demográficos como edad, sexo, esquema de vacunación contra la COVID-19 y factores de riesgo (≥ 60 años, Diabetes Mellitus tipo 2, hipertensión arterial sistémica, inmunosupresión, infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana, sobrepeso, obesidad, Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, enfermedad renal crónica, tabaquismo y carcinoma), fueron tomadas del formato de la historia clínica, diseñado al respecto de acuerdo con las variables definidas (Anexo 1), y llenados por el médico especialista durante la valoración clínica; en el caso de las RA y otros PSRU presentados durante el tratamiento,

fueron obtenidos mediante llamadas telefónicas los días 2 y 5 después del iniciado el tratamiento, esta actividad fue realizada por el personal capacitado del CIFV.

Durante la entrevista telefónica, a todos los pacientes se les realizó un cuestionario de preguntas abiertas y centradas sobre la presencia o ausencia de sintomatología asociado con el consumo de combinación de nirmatrelvir y ritonavir. Todas las RA y PSRU fueron capturados en una base de datos electrónica y clasificados de acuerdo con el Diccionario Médico para Actividades Regulatorias (MedDRA). Por otro lado, las RA fueron clasificados por gravedad de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁽⁵⁾. Posteriormente, los datos fueron transferidos al software Statistical Package for Social Sciences 27 (SPSS) para su análisis.

Se obtuvo la estadística descriptiva mediante la estimación de medidas de tendencia central y dispersión de las variables numéricas y frecuencias con porcentajes para las variables nominales. Para obtener las diferencias entre la prevalencia de efectos adversos entre grupos, se empleó prueba de chi-cuadrada para contrastar las variables nominales incluyendo los grupos de sexo, factores de riesgo y grupos de edad categorizados para las RA más frecuentes. En todos los casos las pruebas de hipótesis se plantearon como test de dos colas para variables independientes de dos grupos de una misma muestra con varianzas semejantes, con valor de significancia $p < 0.05$. Todos los casos de RA fueron notificados a las autoridades sanitarias mexicanas a través de la plataforma Ambiente para la Administración y Manejo de Atenciones en Salud (AAMATES), conforme a la política mexicana de uso de combinación de nirmatrelvir y ritonavir: NOM-220-SSA1-2016.

Para esta investigación se mantuvo estricto apego a las directrices éticas internacionales expresadas en la declaración de Helsinki y los principios de no maleficencia, pues en caso de presentarse una reacción adversa grave, se contempló seguir el protocolo de seguridad; de beneficencia pues la evidencia disponible al momento sugería la eficacia del medicamento; justicia, pues el medicamento y el seguimiento se proporcionaron en estricto orden cronológico sin sesgos por condición; y, finalmente, de autonomía, dado que se llevó a cabo de manera clara y transparente el proceso de consentimiento informado, el protocolo fue aprobado bajo el número 2022-017 por los comités institucionales.

Resultados

En total fueron incluidos 65 pacientes, con una edad promedio fue de $46,8 \pm 15,3$ años, edad mínima de 18 años y máxima de 85 años. El 89,2 % (58/65) de los pacientes presentaron una o más RA, así mismo, el 13,8 % (9/65) suspendieron el tratamiento debido a las RA. En la Tabla 1 se presentan los datos sociodemográficos de los pacientes.

Tabla 1. Características sociodemográficas de los pacientes encuestados y tratados con la combinación de nirmatrelvir y ritonavir (Paxlovid®).

Variable n= 65	Porcentaje
Sexo	
Femenino	60,0
Masculino	40,0
Grupo etario	
18 a 49 años	67,7
50 años o más	32,3
Factor de riesgo	
Si	58,5
No	30,8
Sin dato	10,8
Esquema de vacunación	
Si	90,8
No	1,5
Sin dato	7,7

Durante el tiempo de tratamiento fueron reportados un total 132, con un promedio de 2 ± 1 RA por paciente, [Min. 1, Max. 6]. Utilizando el término más bajo y cercano posible a la forma en que las RA fueron notificados por los pacientes, el sabor amargo, náuseas y cansancio fueron las más frecuentes, sin embargo, éste último y otros como reflujo gástrico, ardor de estómago, colitis, dolor de espalda, no se reportan en el prospecto de (Paxlovid®), ver Tabla 2. En cuanto a la gravedad de las RA, en su mayoría fueron leves y transitorias como se muestra en la figura 1.

Tabla 2. Frecuencia de las RA reportadas por los pacientes, agrupados por órganos y sistemas afectados.

Órgano/sistema y RA	n	Porcentaje
Trastornos del sistema nervioso		
Sabor amargo	47	72,3
Dolor de cabeza	3	4,6
Sabor metálico	2	3,1
Sabor extraño	2	3,1
Dolor de cabeza agravado	2	3,1
Aturdimiento	1	1,5
Pérdida de olfato	1	1,5
Pérdida del gusto	1	1,5
Mareo	1	1,5
Alteración del gusto	1	1,5
Entumecimiento facial	1	1,5
Trastornos gastrointestinales		
Náuseas	13	20,0
Diarrea	5	7,2
Vómitos	4	6,2
Reflujo gástrico	3	4,6
Ardor de estómago	3	4,6
Colitis	2	3,1
Cólico abdominal	1	1,5
Dolor de estómago	1	1,5
Molestia en el estómago	1	1,5
Gastroenteritis	1	1,5
Entumecimiento de los labios	1	1,5
Distensión abdominal	1	1,5
Gastritis	1	1,5
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Cansancio	12	18,5
Sed	1	1,5

Órgano/sistema y RA	n	Porcentaje
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Empeoramiento de la tos	2	3,1
Garganta seca	1	1,5
Molestia en la garganta	1	1,5
Congestión nasal	1	1,5
Exploraciones complementarias		
Aumento de la presión arterial	4	6,2
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Dolor de espalda	3	4,6
Calambres	1	4,6
Trastornos cardíacos		
Molestias cardíacas	1	1,5
Taquicardia	1	1,5
Trastornos psiquiátricos		
Dificultad para conciliar el sueño	1	1,5
Alteración del sueño	1	1,5
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Erupción cutánea	1	1,5
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Deshidratación	1	1,5
Trastornos renales y urinarios		
Aumento de la frecuencia de la micción	1	1,5

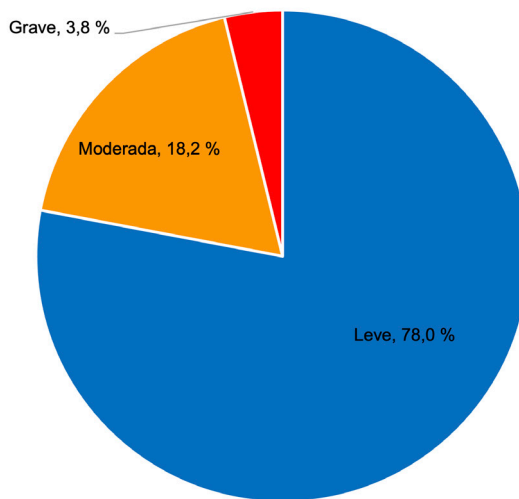


Figura 1. Clasificación de las RA de acuerdo con su gravedad.

Se observó que el dolor de cabeza es más frecuente en hombres que en mujeres, pero sin diferencia significativa ($p=0,071$). Las posibles asociaciones de las RA más reportadas en función del sexo, grupo etario y factores de riesgo se muestran en la **Tabla 3**.

Tabla 3. Prevalencia de las principales RA reportadas en función del sexo, grupo etario y factores de riesgo de los pacientes que tomaron Paxlovid®.

Reacciones Adversas	Sexo		P	Grupo etario		P	Factor de riesgo (uno o más)		P
	Masculino %	Femenino %		18 a 49 años %	50 años o más %		Si %	No %	
Sabor amargo	69,2	74,4	0,584	79,5	57,1	0,092	69,8	77,8	0,459
Náuseas	23,1	17,9	0,642	25,0	9,5	0,253	18,6	16,7	0,286
Cansancio	26,9	12,8	0,272	15,9	23,8	0,602	20,9	16,7	0,443
Diarrea	15,4	2,6	0,124	6,8	9,5	0,736	11,6	0,0	0,262
Vómitos	7,7	5,1	0,659	6,8	4,8	0,739	7,0	5,6	0,564
Aumento de la presión arterial	3,8	7,7	0,574	6,8	4,8	0,739	7,0	5,6	0,564
Dolor de cabeza	11,5	0,0	0,071	4,5	4,8	0,785	7,0	0,0	0,384
Reflujo gástrico	0,0	7,7	0,242	2,3	9,5	0,344	4,7	5,6	0,574
Dolor de espalda	7,7	2,6	0,457	4,5	4,8	0,785	4,7	5,6	0,574
Ardor de estómago	0,0	7,7	0,242	6,8	0,0	0,362	4,7	5,6	0,574

Durante el seguimiento de los pacientes, se han reportado varios PSRU de la combinación de nirmatrelvir y ritonavir (Paxlovid®). Tres pacientes mayores de 50 años expresaron la percepción de “falta de eficacia” argumentando que el medicamento no estaba siendo efectivo para ellos. Además, se identificó un caso de error de medicación debido a una interacción entre Paxlovid® y Tacrolimus, que resultó en síntomas significativos de posible intoxicación por Tacrolimus en el paciente afectado. Por último, un paciente decidió automedicarse con un antihipertensivo desconocido debido a la elevación de las cifras tensionales asociada con el consumo de Combinación de nirmatrelvir y ritonavir (Paxlovid®), resultando en mareos después de tomar ambos medicamentos, lo que llevó a la suspensión de ambos tratamientos.

Discusión

Con el avance de la lucha contra la COVID-19 el pasado 25 mayo 2023 la FDA aprobó el primer tratamiento antiviral oral Combinación de nirmatrelvir y ritonavir (Paxlovid®)⁽¹⁾. En muchos países, incluido México, la autorización sigue siendo para uso emergente⁽⁴⁾.

Paxlovid® está dirigido a pacientes con alto riesgo de complicaciones por COVID-19, pero su utilidad puede incluir a pacientes con y sin vacunas e incluso, puede ser útil en las reinfecciones por las nuevas variantes del coronavirus⁽⁶⁾, en las que se ha demostrado, a través de varios estudios, que la vacuna no protege ante las nuevas variantes del SARS-CoV-2^(7,8), lo que concuerda con nuestros resultados ya que el 90,8 % de nuestros pacientes tenían esquema de vacunación completo contra COVID-19 previamente.

Como sucede con todo medicamento, posterior a la administración existe el riesgo de presentar RA y la combinación de nirmatrelvir y ritonavir (Paxlovid®) no es la excepción. El perfil de seguridad de Paxlovid® se basa en las RA identificados en los estudios clínicos y las notificaciones espontáneas realizadas por los profesionales de la salud y aún más importante, por los pacientes⁽⁹⁾.

De acuerdo con los resultados del estudio “Evaluación de la Inhibición de la Proteasa para el COVID-19 en pacientes de Alto Riesgo” (EPIC-HR) publicado en abril de 2022 donde se comparó la combinación de nirmatrelvir y ritonavir (Paxlovid®) contra placebo, las RA fueron similares en ambos grupos 22,6 % vs 23,9 %, sin embargo, la disgeusia (5,6 %), diarrea (3,1 %), hipertensión (1%) y mialgia (1%) fueron más frecuentes en el grupo Paxlovid®, contrario al incremento de dímero D (1,9 %) y la elevación de alanina aminotransferasa (2,4 %) en el grupo placebo^(1,7,10).

Es de llamar la atención en el resultado obtenido en el presente estudio comparado con la FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) en donde se considera la disgeusia como la principal RA asociado al uso de la combinación de nirmatrelvir y ritonavir (Paxlovid®) hasta en un 17,5 %, comparado con otros fármacos para tratamiento del SARS-CoV-2, ritonavir sólo, u otros inhibidores de la proteasa⁽⁸⁾. Que contrasta con nuestros resultados con el 78,5 % de disgeusia referida por los pacientes como *sabor amargo, sabor metálico y sabor extraño*, pudiendo atribuirse por la metodología de las RA obtenidas en nuestro estudio.

En un metaanálisis realizado a principios del 2022 en donde se incluyeron ocho estudios, se determinó que el porcentaje de RA tanto en los pacientes que recibieron tratamiento como en el grupo placebo no hubo diferencia significativa, y, por lo tanto, el fármaco no provocaba la aparición de RA, pero tampoco los disminuía⁽¹¹⁾. Las principales RA asociados al uso de la combinación de nirmatrelvir y ritonavir (Paxlovid®) fueron las náuseas, diarrea, cefalea, rinorrea y mialgias, en su mayoría fueron de intensidad leve; contrario al uso de vacunas donde se observa un incremento considerable de RA como diarrea, artralgia, dolor y enrojecimiento del sitio de aplicación, y otras reacciones de gravedad como reacciones alérgicas, trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar⁽¹¹⁾.

Para junio del 2023 se publicó un nuevo metaanálisis en donde ya se incluían 42 estudios, en el cual se evidenciaron como RA la diarrea, náuseas, cefalea, mareo y elevación de las transaminasas⁽¹²⁾.

Entre las ventajas del tratamiento con antivirales orales como la combinación de nirmatrelvir y ritonavir (Paxlovid®) está la capacidad de producción a gran escala, que no requieren refrigeración, no requieren administrarse en el hospital y son mucho más económicas que las vacunas disponibles hasta ahora⁽¹¹⁾.

Un estudio multicéntrico aleatorio realizado en abril del 2023, publicado en Lancet, en el cual se incluyeron 290 pacientes con COVID-19 grave en 5 hospitales de Shanghái, China, a los cuales se administró en un grupo Paxlovid®, y en otro grupo, tratamiento estándar, se encontró que las RA en ambos grupos fueron similares, sin embargo, en dicho estudio no se especifican cuáles fueron estas RA, aunque llama la atención que del total de los pacientes que presentaron algún RA en el grupo de combinación de nirmatrelvir y ritonavir (Paxlovid®), el 3,8 % suspendió parcial o completamente el tratamiento, mientras que en el grupo con tratamiento estándar solo lo hizo el 0,8 %⁽¹³⁾. En este estudio el 13,8 % de los pacientes suspendieron el tratamiento debido a las RA.

Hasta la fecha estas RA han sido coherentes de acuerdo con diferentes trabajos publicados^(1,7,8), así como los observados en este trabajo; sin embargo, en cuanto a la frecuencia de aparición de estas, encontramos considerablemente proporciones elevadas de disgeusia, náuseas, astenia y adinamia, referida como *cansancio*. De entre las diez RA más frecuentemente reportadas por los pacientes, hubo una elevada prevalencia de cefalea reportada en el sexo masculino en comparación con el sexo femenino, y que, a pesar de no haber una diferencia significativa entre estos grupos ($p=0,071$), llama la atención el hecho de que cero pacientes del sexo femenino reportaron cefalea como RA durante el seguimiento, esta prevalencia elevada no concuerda con las estadísticas de RA reportadas, en las que la cefalea tiene una baja prevalencia⁽¹⁴⁾.

De igual manera, se observó que la prevalencia de disgeusia en los pacientes menores de 50 años fue mayor que en los pacientes mayores de 50 años, nuevamente sin diferencia significativa ($p=0,092$), pero podríamos atribuir esta disminución de la prevalencia a la pérdida progresiva de papilas gustativas que ocurre con la edad; han surgido varias teorías sobre las posibles causas de las alteraciones en la percepción del sabor presentes durante el consumo de combinación de nirmatrelvir y ritonavir (Paxlovid®), como alteraciones en la afinidad del receptor y en la transducción de señal inducidas por el medicamento, así como la excreción del metabolito del fármaco a través de la saliva, sin embar-

go, aún no se ha esclarecido la causa exacta de esta disgeusia^(15,16). Es importante resaltar que se ha evidenciado en diversos metaanálisis una disminución significativa de las tasas de hospitalización en pacientes con COVID-19 que fueron tratados con combinación de nirmatrelvir y ritonavir (Paxlovid®), en comparación con su grupo control⁽¹⁷⁾.

El presente estudio no está exento de limitaciones, como la mayoría de los estudios con diseños observacionales que incluyen fármacos, en primer lugar, están las derivadas de la ausencia de un comparador y la falta de una asignación aleatoria del medicamento, pues ello es inherente a los diseños experimentales. Los estudios observacionales de seguridad deben tomarse con cautela e interpretarse con transparencia. En segundo lugar, la imposibilidad de poder atribuir únicamente al fármaco las reacciones adversas reportadas por los pacientes, pues en ausencia de un ensayo clínico controlado, así como en coexistencia de patologías concomitantes, los pacientes podrían referir signos y síntomas producto de la combinación de factores a los cuales se agrega el efecto del medicamento.

Conclusión

Con base en los resultados obtenidos en este estudio, se concluye que la combinación de nirmatrelvir y ritonavir (Paxlovid®) tiene un perfil de seguridad aceptable y equiparable con el de estudios previos, ya que las RA reportadas por los pacientes en su mayoría fueron leves en su intensidad y desaparecieron al finalizar el tratamiento, lo cual sugiere una buena tolerabilidad del medicamento en la muestra estudiada. Este hallazgo es consistente con la experiencia clínica previa y respalda la seguridad del uso de la combinación de nirmatrelvir y ritonavir como opción terapéutica para los pacientes afectados por COVID-19, siempre bajo supervisión médica adecuada para gestionar cualquier efecto adverso potencial.

Bibliografía

1. Saravolatz LD, Depcinski S, Sharma M. Molnupiravir and Nirmatrelvir-Ritonavir: Oral COVID Antiviral Drugs. *Clin Infect Dis.* 2022;76(1). DOI: 10.1093/cid/ciac180.
2. Marzolini C, Kuritzkes DR, Marra F, Boyle A, Gibbons S, Flexner C, et al. Recommendations for the management of drug-drug interactions between the COVID-19 antiviral nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®) and comedications. *Clin Pharmacol Ther.* 2022; 112(6). DOI:10.1002/cpt.2646.
3. Reis S, Maria-Inti Metzendorf, Kuehn R, Popp M, Ildikó Gágyor, Kranke P, et al. Nirmatrelvir combined with ritonavir for preventing and treating COVID-19. *Cochrane Libr.* 2023;2023(11). DOI: 10.1002/14651858.CD015395.pub2.
4. Lineamiento operativo en el uso de emergencia de Combinación de nirmatrelvir y ritonavir (Nirmatrelvir / ritonavir) en grupos de riesgo para COVID-19, en México [Internet]. Gob.mx. [citado el 18 de septiembre de 2023]. Disponible en: https://coronavirus.gob.mx/wp-content/uploads/2023/01/Lineamientos-act_Pax_160123_vf.pdf
5. Paho.org. [citado el 15 de diciembre de 2023]. Disponible en: https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&view=download&alias=33513-buenas-pra-cticas-farmacovigilancia-ame-ricas-2010-513&category_slug=documentos-8499&Itemid=270&lang=es
6. Reina J, Iglesias C. Nirmatrelvir más ritonavir (Paxlovid) una potente combinación inhibidora de la proteasa 3CLpro del SARS-CoV-2 [Nirmatrelvir plus ritonavir (Paxlovid) a potent SARS-CoV-2 3CLpro protease inhibitor combination]. *Rev Esp Quimioter.* 2022;35(3):236-240. DOI: 10.37201/req/002.2022.
7. Blair HA. Nirmatrelvir plus ritonavir in COVID-19: a profile of its use. *Drugs Ther Perspect.* 2022;39(2):41-7. DOI: 10.1007/s40267-022-00971-1.
8. Cvancara DJ, Baertsch HC, Lehmann AE, Humphreys IM, Nyssa Fox Farrell, Marshall TB, et al. Post-marketing Reporting of Paxlovid-Related Dysgeusia: A Real-World Pharmacovigilance Study. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2023; 169(1): 55-61. DOI: 10.1002/ohn.278.

- 9.** Pfizer Inc. Combinación de nirmatrelvir y ritonavir (nirmatrelvir and ritonavir) tablets: Highlights of prescribing information [Internet]. New York: Pfizer Inc.; [citado el 16 junio 2024]. Disponible en: <https://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=20001>
- 10.** 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(15). DOI: 10.1056/NEJ-Moa2118542.
- 11.** Wen W, Chen C, Tang J, Wang C, Zhou M, Cheng Y, et al. Efficacy and safety of three new oral antiviral treatment (molnupiravir, fluvoxamine and Paxlovid) for COVID-19: a meta-analysis. *Ann Med.* 2022;54(1):516–23. DOI: 10.1080/07853890.2022.2034936.
- 12.** Tian H, Yang C, Song T, Zhou K, Wen L, Tian Y, et al. Efficacy and safety of paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir) in the treatment of COVID-19: An updated meta-analysis and trial sequential analysis. *Rev Med Virol.* 2023;33(5). DOI: 10.1002/rmv.2473.
- 13.** Liu J, Pan X, Zhang S, Li M, Ma K, Fan C, 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* [Internet]. 2023;0(0). DOI: 10.1016/j.lanwpc.2023.100694.
- 14.** Paxlovid side effects [Internet]. Drugs.com. [citado el 15 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://www.drugs.com/sfx/paxlovid-side-effects.html>
- 15.** Brooks JK, Song JH, Sultan AS. Paxlovid-associated dysgeusia. *Oral Dis.* 2023;29(7):2980-2981. DOI: 10.1111/odi.14312.
- 16.** Ram S, Wada T, Sahai-Srivastava S. Neurosensory disturbances including smell and taste. In: Farah CS, Balasubramaniam R, McCullough MJ, editors. *Contemporary oral medicine.* 1st ed. Cham: Springer; 2020. p. 11-16.
- 17.** Amani B, Amani B. Efficacy and safety of nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid) for COVID-19: A rapid review and meta-analysis. *J Med Virol.* 2023;95(2). DOI: 10.1002/jmv.28441.

ANEXO 1.



FORMATO DE EVALUACION INICIAL TRIAGE RESPIRATORIO HRAEPY SALUD

IDENTIFICACIÓN

NOMBRE: _____ EDAD: _____ GÉNERO: _____
 FECHA Y HORA: _____ FECHA NACIMIENTO: _____
 DOMICILIO: _____
 VACUNACIÓN COVID 19: _____ F 1ER DOSIS: _____ F:2DA DOSIS: _____
 OCUPACION: _____ EDO. PROCEDENCIA: _____

INTERROGATORIO TELEFONO: _____ ESCOLARIDAD: _____
INICIO DE LOS SÍNTOMAS:

TOS	ARTRALGIAS	
TEMPERATURA => 37.3	MIALGIAS	
CEFALEA	ODINOFAGIA	
FEBRE PERSISTENTE 38.3°C	RINORREA	
DISNEA	CONJUNTIVITIS	
DOLOR TORACICO	DOLOR ABDOMINAL	
AUGEUSIA	ALTERACIONES NEUROLOGICAS	
ANOSMIA	DIAREA	
OTRO	VACUNACION CONTRA INFLUENZA	

EVALUACIÓN CLÍNICA

FC _____ lpm FR _____ rpm TEMP _____ °C SPO2 _____ % TA _____ mmHg

ESCALA QSOFA PUNTAJE: _____ 0

- ECG MENOR DE 15 PUNTOS ()
- PAS MENOR 100 MMHG ()
- FR MAYOR 22 RPM ()

FACTORES DE RIESGO (PALOTEO):

EDAD >60 AÑOS	OBESIDAD	
DM 2	SOBREPESO	
HAS	EPOC	
INMUNOSUPRESIÓN	ERC	
VIH	TABAQUISMO	
OTRO	VACUNACION CONTRA INFLUENZA	

DIAGNOSTICO: (A+/-, B+/-, C+/-, D+/-)

- A) ENFERMEDAD LEVE POR COVID 19 (FACTORES DE RIESGO +/-)
- B) ENFERMEDAD MODERADA POR COVID 19 (FACTORES DE RIESGO +/-)
- C) ENFERMEDAD GRAVE POR COVID 19 (FACTORES DE RIESGO +/-)
- D) ENFERMEDAD CRITICA POR COVID 19 ((FACTORES DE RIESGO +/-)

PLAN:

- o ALTA A DOMICILIO / HOSPITALIZACIÓN COVID-19 /INGRESO A CUIDADOS CRÍTICOS

MEDICO RESPONSABLE TRIAGE RESPIRATORIO _____

NOMBRE Y FIRMA DE PACIENTE O FAMILIAR: _____
 NOMBRE DE FAMILIAR RESPONSABLE: _____ No. TELEFONO: _____



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD

FORMATO DE EVALUACION INICIAL TRIAGE RESPIRATORIO HRAEPY SALUD

IDENTIFICACIÓN

NOMBRE: _____ EDAD: _____ GÉNERO: _____
 FECHA Y HORA: _____ FECHA NACIMIENTO: _____
 DOMICILIO: _____
 VACUNACIÓN COVID 19: _____ F 1ER DOSIS: _____ F:2DA DOSIS: _____
 OCUPACION: _____ EDO. PROCEDENCIA: _____
INTERROGATORIO TELEFONO: _____ ESCOLARIDAD: _____

INICIO DE LOS SÍNTOMAS:

TOS	ARTRALGIAS	
TEMPERATURA => 37.3	MIALGIAS	
CEFALEA	ODINOFAGIA	
FEBRE PERSISTENTE 38.3°C	RINORREA	
DISNEA	CONJUNTIVITIS	
DOLOR TORACICO	DOLOR ABDOMINAL	
AUGEUSIA	ALTERACIONES NEUROLOGICAS	
ANOSMIA	DIAREA	
OTRO	VACUNACION CONTRA INFLUENZA	

EVALUACIÓN CLÍNICA

FC _____ lpm FR _____ rpm TEMP _____ °C SPO2 _____ % TA _____ mmHg

ESCALA QSOFA PUNTAJE: _____ 0 _____

- ECG MENOR DE 15 PUNTOS (_____)
 PAS MENOR 100 MMHG (_____)
 FR MAYOR 22 RPM (_____)

FACTORES DE RIESGO (PALOTEO):

EDAD >60 AÑOS	OBESIDAD	
DM 2	SOBREPESO	
HAS	EPOC	
INMUNOSUPRESIÓN	ERC	
VIH	TABAQUISMO	
OTRO	VACUNACION CONTRA INFLUENZA	

DIAGNOSTICO: (A+/-, B+/-, C+/-, D+/-)

- A) ENFERMEDAD LEVE POR COVID 19 (FACTORES DE RIESGO +/-)
 B) ENFERMEDAD MODERADA POR COVID 19 (FACTORES DE RIESGO +/-)
 C) ENFERMEDAD GRAVE POR COVID 19 (FACTORES DE RIESGO +/-)
 D) ENFERMEDAD CRITICA POR COVID 19 ((FACTORES DE RIESGO +/-

PLAN:

- o ALTA A DOMICILIO / HOSPITALIZACIÓN COVID-19 //INGRESO A CUIDADOS CRÍTICOS

MEDICO RESPONSABLE TRIAGE RESPIRATORIO _____

NOMBRE Y FIRMA DE PACIENTE O FAMILIAR: _____

NOMBRE DE FAMILIAR RESPONSABLE: _____ No. TELEFONO: _____