

Efectividad y seguridad de Paxlovid® para el tratamiento de la infección por covid-19

HERNÁNDEZ SÁNCHEZ M, NÁJERA PÉREZ MD, GUTIÉRREZ SÁNCHEZ JA, GUILLÉN DÍAZ M
Hospital José María Morales Meseguer (Murcia, España)

Fecha de recepción: 4/01/2024 - Fecha de aceptación: 12/02/2024

FIRST ONLINE

RESUMEN

Background. La pandemia causada por el virus SARS-COV-2 ha causado un importante problema de salud pública a nivel mundial. Por ello, se han desarrollado nuevos tratamientos como Paxlovid®, un antiviral oral comercializado por Pfizer y compuesto por nirmatrelvir y ritonavir.

Material y métodos. Se ha realizado un estudio retrospectivo en el que participaron 197 pacientes a los que se prescribió Paxlovid® entre abril y septiembre de 2022 con el objetivo de analizar la efectividad y seguridad del fármaco en vida real.

Resultados. En cuanto a la efectividad, solo 8 pacientes no percibieron mejoría de los síntomas tras el tratamiento de Paxlovid de los cuales 5 necesitaron ingreso hospitalario. Respecto a la seguridad, el 25,6% de los pacientes sufrió efectos adversos que, en algunos casos, necesitó la suspensión del tratamiento.

Conclusiones. Los resultados del estudio muestran que los pacientes priorizados y tratados con Paxlovid® no han progresado, de manera significativa, a COVID grave. Sin embargo, son necesarios más estudios a cerca de la frecuencia de reinfección tras la administración de Paxlovid®.

Palabras clave: **SARS-COV-2, Paxlovid, antiviral.**

Effectiveness and safety of Paxlovid® for the treatment of covid-19 infection

ABSTRACT

Background. The pandemic caused by the SARS-COV-2 virus has caused a major public health problem worldwide. For this reason, new treatments have been developed such as Paxlovid®, an oral antiviral marketed by Pfizer and composed of nirmatrelvir and ritonavir.

Material and methods. A retrospective study was carried out involving 197 patients who were prescribed Paxlovid® between April and September 2022 with the aim of analyzing the effectiveness and safety of the drug in real life.

Results. Regarding effectiveness, only 8 patients did not perceive an improvement in symptoms after Paxlovid treatment, of which 5 required hospital admission. Regarding safety, 25.6% of patients suffered adverse effects that, in some cases, required treatment suspension.

Conclusions. The results of the study show that patients prioritized and treated with Paxlovid® have not significantly progressed to severe COVID. However, more studies are necessary on the frequency of reinfection after the administration of Paxlovid®.

Keywords: **SARS-COV-2, Paxlovid, antiviral.**

INTRODUCCIÓN

En diciembre de 2019 surgió en Wuhan una enfermedad respiratoria causada por el virus SARS-CoV-2 que se extendió rápidamente a gran cantidad de países causando un grave problema de salud mundial que ha afectado a 666 millones personas y ha causado más de 6 millones de muertes. Esto obligó al rápido desarrollo de múltiples vacunas con el objetivo de detener la transmisión del virus y proteger a la población de las consecuencias graves de la enfermedad.

Actualmente, se han comercializado nuevos tratamientos para COVID-19. Paxlovid® es un nuevo antiviral oral comercializado por Pfizer y compuesto por nirmatrelvir, un inhibidor de la proteasa de SARS-CoV-2¹, y ritonavir, un inhibidor del citocromo P450 3A4 que impide el metabolismo de nirmatrelvir y aumenta sus concentraciones séricas. Está indicado para el tratamiento de la enfermedad causada por COVID-19 en pacientes adultos con síntomas leves que no requieran aporte de oxígeno suplementario y que presentan un riesgo elevado de desarrollar sintomatología grave. Únicamente se inicia el tratamiento si el paciente se encuentra dentro de los cinco primeros días de síntomas. La dosis recomendada es de 300 mg de nirmatrelvir y 100 mg de ritonavir administrados juntos durante 5 días cada 12 horas.

Nuestro objetivo es llevar a cabo un estudio retrospectivo en pacientes COVID-19 positivos que recibieron Paxlovid®. Se analizará la efectividad y seguridad en vida real.

MATERIAL Y MÉTODOS

En el estudio retrospectivo participaron 197 pacientes infectados por el virus SARS-CoV-2 a los cuales se les prescribió Paxlovid® entre abril y septiembre de 2022.

Para seleccionar qué pacientes recibirían el tratamiento, se siguieron los criterios establecidos por la AEMPS²:

- Grupo 1: personas inmunocomprometidas y con otras condiciones de alto riesgo, independientemente del estado de vacunación (por ejemplo, receptores de trasplante, inmunodeficiencias primarias, tratamiento activo con quimioterapia mielotóxica, tratamiento inmunosupresor con corticoides, fármacos biológicos...).
- Grupo 2: personas no vacunadas con más de 80 años
- Grupo 3: personas no vacunadas con más de 65 años y con al menos un factor de riesgo para progresión
- Grupo 4: personas vacunadas (>6 meses) mayores de 65 años y con al menos un factor de riesgo para progresión.

Desde principios de 2023, estos criterios de priorización ya no están vigentes, y se siguen las indicaciones de la ficha técnica.

Los pacientes podían proceder de tres ámbitos: atención primaria, urgencias y planta de hospitalización. Tras confirmar el prescriptor la infección y la necesidad de tratamiento, se solicitó a través de interconsultas no presenciales al Servicio de Farmacia Hospitalaria (SFH) la validación del tratamiento (indicación, factores de riesgo de gravedad, posibles contraindicaciones e interacciones) y la comunicación de la decisión al paciente. Por su parte, los farmacéuticos hospitalarios reflejaron en un informe farmacoterapéutico las intervenciones realizadas y las recomendaciones específicas relativas a cambios de tratamiento crónico para evitar interacciones tanto farmaco-

cinéticas como farmacodinámicas. Todo este proceso de comunicación se lleva a cabo a través del programa de historia clínica Selene®.

En caso de que no se cumplieran los criterios establecidos por la AEMPS, se informaba al facultativo responsable.

Tras la administración del fármaco durante los 5 días de tratamiento, el SFH contactó de manera telefónica con los pacientes con el objetivo de valorar la percepción de mejoría por parte del paciente, presencia de efectos adversos, administración de pauta completa o interrupción del tratamiento y causa de ello.

A los pacientes en la llamada telefónica se les informaba que los datos se recogían para un estudio sobre la efectividad y seguridad de Paxlovid® y se solicitaba su consentimiento verbal.

Las variables recogidas fueron: sexo, edad, número de días de síntomas, ámbito de procedencia del paciente, patología de base, grupo de priorización, vacunación completa o no, insuficiencia renal y hepática, interacciones, percepción de mejoría por parte del paciente, presencia de efectos adversos, administración de pauta completa o interrupción del tratamiento y causa de ello y necesidad de acudir al Servicio de Urgencias o, incluso, hospitalización del paciente a pesar del tratamiento con Paxlovid®

Estos datos se recogieron para su análisis en una base de datos Microsoft Excel protegida con una clave solo conocida por los farmacéuticos responsables. De manera, se trataba de una base de datos codificada.

RESULTADOS

Se analizaron 197 pacientes siendo el 57,4% mujeres con una edad media de 65,4 años. El ámbito de procedencia de los pacientes fue variado: Atención Primaria (53,3%), Servicio de Urgencias (39,1%) y planta de hospitalización (7,6%) y las patologías de base más frecuentes fueron enfermedades oncohematológicas (42,1%).

Los resultados obtenidos en función del grupo de riesgo al que pertenecen los pacientes fueron los siguientes: grupo 1: 60,4% de los pacientes; grupo 2: 2,5%; grupo 3: 7,6%; grupo 4: 12,7%; y el 16,8% no se incluyó en ningún grupo de riesgo.

El 35% de las solicitudes de inicio de tratamiento fueron rechazadas (70 pacientes). Las causas fueron las siguientes: el paciente no cumple ningún criterio de gravedad para inicio de tratamiento según los criterios de la AEMPS (65,3%), presencia de interacciones que contraindiquen el uso concomitante de Paxlovid® con otros fármacos (21,7%), más de cinco días de presencia de síntomas (7,2%) y rechazo voluntario del tratamiento por parte del paciente (5,8%). En estos casos, se informó a los facultativos a través del sistema de historia clínica Selene® de que los pacientes no recibirían el fármaco.

De las peticiones totales aprobadas, solo 12 pacientes no habían recibido la pauta de vacunación completa frente a SARS-CoV-2 (9,5%). El 11,7% presentaba alteración de la función renal (CICr: 30-60 mL/min) por lo que se dispensó la dosis de fármaco ajustada a insuficiencia renal (un comprimido de nirmatrelvir y un comprimido de ritonavir cada 12 horas) mientras que en ningún caso se observó alteración de la función hepática. En el 39,4% de los pacientes, no se observó ningún tipo de interacción entre Paxlovid® con el tratamiento crónico. En los

pacientes en los que se detectaron interacciones, se llevaron a cabo las siguientes intervenciones: suspensión del fármaco durante los días de tratamiento con Paxlovid® y sustitución por un equivalente terapéutico (69,3%), monitorización de posibles consecuencias clínicas derivadas de la interacción (22,7%) y disminución de dosis del fármaco que interacciona con el antiviral (8%). En total, 25 pacientes no recibieron el tratamiento debido a la presencia de interacciones (12,7%), la cuales se muestran en la tabla 1.

Tras la administración de Paxlovid®, pudimos contactar con el 84,8% de los pacientes. De estos, solo 8 no percibió mejoría clínica perteneciendo el 75% al grupo 1 de riesgo y el 25% al grupo 2.

32 pacientes (25,6%) refirieron haber sufrido efectos adversos: el 43,8% sufrió alteración gastrointestinal (náuseas, diarrea); el 34,4% presentó mal sabor de boca, descrito por la mayoría de pacientes como sabor metálico; el 9,4% mostró tanto alteración del sabor como efectos a nivel gastrointestinal; el 6,2% fatiga y debilidad; el 3,1% eccema; y el 3,1% restante sequedad de boca.

El 13% de los pacientes contactados no completó la pauta como consecuencia de las reacciones adversas descritas anteriormente o por olvido.

5 pacientes (4%) tuvieron que acudir al Servicio de Urgencias a pesar del tratamiento con paxlovid® y todos ellos necesitaron de ingreso hospitalario. De estos, el 60% pertenecía al grupo 1 de riesgo y el 40% al grupo 4.

DISCUSIÓN

Los resultados del estudio muestran que los pacientes priorizados y tratados con Paxlovid® no han progresado, de manera significativa, a COVID grave.

Estos hallazgos concuerdan con los encontrados en otros estudios donde la administración de paxlovid® se asocia a una disminución del riesgo de hospitalización en la población general³.

La mayor parte de los pacientes que no percibieron mejoría de los síntomas y que, en algunos casos, incluso fueron hospitalizados pertenecen a los grupos de riesgo 1 y 4, casi todos vacunados. Por tanto, no podemos afirmar que paxlovid® sea más eficaz en el grupo de riesgo 1 (pacientes inmunocomprometidos) ni podemos establecer una clara relación entre el estado de vacunación y la efectividad de paxlovid® tal y como se ve reflejado en otros estudios donde tampoco se encontró unión entre ambas variables⁴.

En cuanto a las reacciones adversas, el estudio refleja que las más frecuentes son la disgeusia y los trastornos gastrointestinales, coincidiendo con lo descrito en la ficha técnica⁵. Estos efectos adversos también quedan reflejados en otros estudios donde los pacientes manifiestan haberlos sufrido⁶.

Al tratarse de un medicamento compuesto por un inhibidor del CYP450 3A4, numerosos estudios han descrito gran cantidad de interacciones. Así se muestra en nuestro

Tabla 1. Tipo de interacciones farmacológicas de paxlovid y el tratamiento crónico de los pacientes de nuestro estudio y recomendaciones.

FÁRMACO 1	FÁRMACO 2	TIPO INTERACCIÓN	RECOMENDACIÓN
Paxlovid	Tacrólimus	D	No coadministrar
	Rivaroxabán	X	No coadministrar
	Tenofovir	C	Monitorización
	Carbamacepina	X	No coadministrar
	Rosuvastatina	D	Suspensión o reducción de dosis
	Rosuvastatina	D	Suspensión o reducción de dosis
	Tacrólimus	D	No coadministrar
	Imatinib	C	Suspender imatinib durante 8 días
	Ivabradina	X	No coadministrar
	Clopidogrel	D	Valorar beneficio/riesgo o suspender
	Apixabán	D	Reducción de dosis
	Domperidona	X	No coadministrar
	Zolpidem	C	Suspender zolpidem durante 8 días
	Manidipino	D	Reducción de dosis
	Rivaroxabán	X	No coadministrar
	Palbociclib	D	Suspensión o reducción de dosis
	Acenocumarol	C	Monitorización
	Tacrolimus	D	No coadministrar
	Ivabradina	X	No coadministrar
	ivabradina	X	No coadministrar
	Erlotinib	D	Suspensión o reducción de dosis
Quetiapina	D	No coadministrar	
Quetiapina	D	No coadministrar	
Tacrolimus	D	No coadministrar	
Atorvastatina	D	Suspensión o reducción de dosis	

estudio, donde en más del 50% de los pacientes se detectaron interacciones de relevancia clínica que necesitaron intervención farmacéutica⁷. Sin embargo, solo el 12,6% de las solicitudes de Paxlovid® fueron rechazadas debido a la presencia de interacciones.

La frecuencia de reinfección o efecto rebote en los pacientes que han recibido paxlovid® no ha sido estudiada. Sin embargo, sería interesante investigar a este nivel con el objetivo de estudiar una posible conexión entre la frecuencia de reinfección y el fármaco, tal y como se ha hecho en otros trabajos donde los resultados no han sido concluyentes hasta el momento⁸.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Se ha obtenido el Informe Dictamen Protocolo Favorable por parte del CEIm/CEI de nuestro centro.

Por otro lado, declaramos haber seguido los protocolos establecidos por nuestro centro para acceder a las historias clínicas de nuestros pacientes. Todos los datos fueron recogidos en una base de datos que se anonimizó de forma que no fuese posible identificar a los pacientes.

No existen conflictos de intereses.

FINANCIACIÓN

Los autores declaran no haber recibido financiación para la realización del estudio, dado que se trata de un análisis de una práctica clínica habitual.

CASOS DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

En todos los casos en los que se han detectado reacciones adversas, estas han sido notificadas al Centro de Farmacovigilancia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rev Esp Quimioter. 2022 Jun;35(3):236-240. doi: 10.37201/req/002.2022. Epub 2022 Feb 21.[Nirmatrelvir plus ritonavir (Paxlovid) a potent SARS-CoV-2 3CLpro protease inhibitor combination].
2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/acceso-a-medicamentos-en-situaciones-especiales/criterios-para-valorar-la-administracion-de-las-nuevas-alternativas-terapeuticas-antivirales-frente-a-la-infeccion-por-sars-cov-2/#>
3. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2022 Dec 2;71(48):1531-1537. doi: 10.15585/mmwr.mm7148e2. Paxlovid Associated with Decreased Hospitalization Rate Among Adults with COVID-19 - United States, April-September 2022. Shah MM, Joyce B, Plumb ID, Sahakian S, Feldstein LR, Barkley E, Paccione M, Deckert J, Sandmann D, Gerhart JL, Hagen MB.
4. Clin Infect Dis. 2023 Feb 8;76(3):e342-e349. doi: 10.1093/cid/ciac443. Effectiveness of Paxlovid in Reducing Severe Coronavirus Disease 2019 and Mortality in High-Risk Patients.
5. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/paxlovid-epar-product-information_es.pdf
6. Clin Infect Dis. 2022 Nov 30;75(11):2049-2050. doi: 10.1093/cid/ciac588. Safety and Tolerability of Paxlovid (Nirmatrelvir/Ritonavir) in High-risk
7. Patients. Pesko B(1)(2), Deng A(2), Chan JD(2)(3)(4), Neme S(4), Dhanireddy S(4), Jain R(1)(2)(4).
8. Clin Pharmacol Ther. 2022 Dec;112(6):1191-1200. doi: 10.1002/cpt.2646. Epub 2022 Jun 7. Recommendations for the Management of Drug-Drug Interactions Between the COVID-19 Antiviral Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid) and Comedications.
9. J Med Virol. 2022 Dec 28;95(2):e28441. doi: 10.1002/jmv.28441. Online ahead of print. Efficacy and safety of nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid) for COVID-19: a rapid review and meta-analysis.

