



Orientación Técnica de tratamiento con Nirmatrelvir-Ritonavir para personas con diagnóstico de COVID-19.

Subsecretaría de Salud Pública
Departamento Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Salud Basada en Evidencia – División de Planificación Sanitaria
Departamento de Enfermedades Transmisibles – División de Prevención y Control de Enfermedades



ÍNDICE

ANTECEDENTES DEL PROBLEMA DE SALUD	3
DEFINICIÓN DE LA TECNOLOGÍA	4
PRESENTACIÓN DEL FÁRMACO	4
USO CLÍNICO.....	5
RECOMENDACIONES PARA ENTREGAR A LOS PACIENTES	9
GRUPO ELABORADOR	10
REVISORES.....	11
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	12



PC

ANTECEDENTES DEL PROBLEMA DE SALUD

Según los datos de la OMS, hasta el 27 de diciembre de 2022 se diagnosticaron más de 658 millones de casos de COVID-19 en todo el mundo, y se registraron más de 6,7 millones de muertes debido a esta enfermedad. En Chile, desde el inicio de la pandemia hasta diciembre del 2022 se han registrado más de 5.000.000 casos a nivel nacional de COVID-19, y más de 63.000 muertes (1).

Aunque la vacunación ha repercutido notablemente en la disminución del número de casos e ingresos hospitalarios en algunos países de ingresos altos, muchos grupos de población siguen estando expuestos a causa del limitado acceso a las vacunas en el resto del mundo. Además, sigue habiendo incertidumbre sobre la duración de la protección conferida por las vacunas y sobre la eficacia de las vacunas actuales contra la variante ómicron y otras nuevas variantes del SARS-CoV-2, incluso entre las personas vacunadas (2).

En el caso de Chile, si bien las coberturas de vacunación son altas, existe una alta prevalencia de casos con comorbilidades que tienen un mayor riesgo de progresar a una enfermedad grave. A modo de perfil general, la caracterización en nuestro país muestra que, aunque la mayor proporción de casos confirmados se concentra en los adultos entre 18 y 49 años, existe una alta prevalencia de comorbilidades como hipertensión arterial, diabetes mellitus y asma, y además los fallecidos se han concentrado en adultos mayores de 70 años (3).

Es preciso, por tanto, disponer de tratamientos más eficaces contra la COVID-19 para evitar complicaciones y muerte. En la actualidad existe un antiviral llamado comercialmente "Paxlovid" compuesto por la asociación de nirmatrelvir + ritonavir que ha sido recomendado por diferentes agencias y sociedades científicas en los casos de alto riesgo de progresión a enfermedad grave.

Por lo anterior este Ministerio ha decidido ofrecer este medicamento en el marco de una estrategia piloto, como parte de las alternativas terapéuticas para la población chilena.



DEFINICIÓN DE LA TECNOLOGÍA

Nirmatrelvir-Ritonavir

El nirmatrelvir bloquea la actividad de la proteasa SARS-CoV-2-3CL, una enzima necesaria para la replicación viral. La administración conjunta con ritonavir ralentiza su metabolismo permitiendo que permanezca activo en el cuerpo durante más tiempo y en concentraciones más altas (4,5).

La OMS recomienda fuertemente el tratamiento con nirmatrelvir-ritonavir para pacientes de edad avanzada, inmunosuprimidos y pacientes con enfermedades crónicas, además de personas que no han recibido vacuna contra COVID-19. Por el contrario, la OMS no recomienda su uso en personas con bajo riesgo de progresar a enfermedad grave (4).

Las recomendaciones de uso no aplican para mujeres embarazadas, menores de 12 años y personas que usan fármacos que presenten posibles interacciones con este antiviral (6).

Otra consideración es que nirmatrelvir-ritonavir debe ser administrado lo más precozmente posible luego del inicio de los síntomas, idealmente dentro de los 5 primeros días (4,6).

En la búsqueda de evidencia actualizada a octubre del 2022 realizada por el Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Evidencia Clínica del Ministerio de Salud, se evaluaron 13 estudios en curso, entre ellos 2 ensayos clínicos controlados, y se concluyó que el medicamento es efectivo en prevenir la progresión a enfermedad grave en personas adultas sintomáticas, con comorbilidades e inmunosuprimidos con diagnóstico confirmado de infección SARS-CoV-2 leve a moderado y además, en personas con diagnóstico confirmado de infección SARS-CoV-2 no vacunadas contra este agente y que tengan factores de riesgo.

PRESENTACIÓN DEL FÁRMACO

Cada comprimido de nirmatrelvir contiene 150 mg del fármaco y cada comprimido de ritonavir contiene 100 mg del fármaco. Los comprimidos están envasados para facilitar su administración en un blíster para la toma diurna que contiene 2 comprimidos de nirmatrelvir y 1 comprimido de ritonavir y un blíster para toma nocturna con la misma dosificación. Cada caja contiene tratamiento para 5 días. Por lo tanto un paciente estándar debe tomar 3 comprimidos (2 de nirmatrelvir y 1 de ritonavir) por vía oral cada 12 horas durante 5 días (4,6).



USO CLÍNICO

La población objetivo para ofrecer tratamiento con nirmatrelvir-ritonavir es:

- 1.- Personas con COVID-19 confirmado, no severo, de 65 años y más: enfermedad pulmonar crónica avanzada (EPOC severo/avanzado, fibrosis pulmonar, asma severa); enfermedad hepática crónica (con cirrosis); enfermedad cardiovascular descompensada o severa (insuficiencia cardíaca, cardiopatía coronaria, fibrilación auricular) u obesidad mórbida. Independiente de su estado de vacunación.
- 2.- Personas con COVID-19 confirmado, no severo, inmunosuprimidos, de 12 años y más. Este grupo considera pacientes neutropénicos; trasplantados (tanto de órganos sólidos como de precursores hematopoyéticos), y usuarios de anticuerpos monoclonales anti CD-20; usuarios/as de tratamiento inmunosupresor (corticoides en dosis mayores a 20 mg día de prednisona o dosis equivalente, otros inmunosupresores), personas viviendo con VIH en etapas avanzadas de la enfermedad (CD4 <200 cells/mm³; historia de enfermedad asociada a SIDA (etapa C) sin reconstitución inmunológica, manifestaciones clínicas de VIH; personas viviendo con VIH sin terapia antiretroviral o en abandono) y personas con cáncer activo. Independiente de su estado de vacunación.
- 3.- Personas con COVID-19 confirmado, con protección incompleta de vacunación (esquema incompleto) o sin protección¹, entre 12 y 65 años de edad, con múltiples comorbilidades graves, explicitado en criterio N°1.

Figura resumen de criterios de indicación de uso de Paxlovid®

1° Criterio	2° Criterio	3° Criterio
• 65 años y más • Comorbilidad severa *Independiente de vacunación	• 12 años y más • Inmunosupresión *Independiente de vacunación	• Entre 12 y 65 años • Comorbilidad severa • Protección incompleta de vacunación

Tal como se ha instruido, es obligatorio la notificación en Epivigila de personas con COVID-19.

Los pacientes que reciban este tratamiento podrían ser casos de manejo ambulatorio o pacientes hospitalizados no severos, siempre y cuando no haya transcurrido más de 5 días desde el inicio de los síntomas.

¹ Protección incompleta (esquema incompleto) o sin protección: Persona que no cuenta con protección completa conferida por la vacuna, ya que no ha sido vacunada o ha sido vacunada pero que aún no han transcurrido más de 14 días desde la segunda dosis (en vacunas con dos dosis) o desde la vacunación para quienes fueron inoculados con una dosis (esquema de dosis única).



PC

Clasificación de severidad (4)

Definiciones de la OMS de severidad de la enfermedad por COVID-19:

- COVID-19 crítico: definido por los criterios para el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), sepsis, shock séptico u otras afecciones que normalmente requerirían la indicación de terapias de soporte vital, como ventilación mecánica (invasiva o no invasiva) o terapia vasopresora.
- COVID-19 severo: definido por cualquiera de los siguientes:
 - o saturación de oxígeno < 90% en aire ambiente;
 - o signos de neumonía;
 - o signos de dificultad respiratoria severa (en adultos, uso de músculos accesorios, incapacidad para completar oraciones, frecuencia respiratoria > 30 respiraciones por minuto; y, en niños, tiraje muy severo de la pared torácica, cianosis central o presencia de cualquier otro signo general de peligro, incluida la incapacidad para amamantar o beber, letargo, convulsiones o reducción del nivel de conciencia).
- COVID-19 no severo: definido como la ausencia de cualquier criterio para COVID-19 severo o crítico.

Criterios de exclusión (4,5,7,8)

Las siguientes personas no deben recibir tratamiento con nirmatrelvir-ritonavir:

- Menores de 12 años.
- Peso inferior a 40 kg.
- Insuficiencia renal grave conocida o sospechada (Velocidad de filtración glomerular estimada (VFG_e) < 30 ml/min/1.73m²) incluyendo a pacientes en diálisis.
- Insuficiencia hepática grave.
- Embarazo y lactancia.
- Hipersensibilidad a nirmatrelvir-ritonavir.
- Presencia de potenciales interacciones farmacológicas graves.
- Personas en tratamiento de tuberculosis.



Dosis (4,5,7,8)

- Para personas con función renal normal (VFGe > 59 ml/min/1.73m²) la dosis es de 300 mg de nirmatrelvir (dos tabletas de 150 mg) junto a una tableta de 100 mg de ritonavir, por vía oral cada 12 horas durante 5 días. Debe ser administrada dentro de los primeros 5 días de iniciado los síntomas, de preferencia dentro de los 3 primeros días.
- Para personas con función renal moderadamente reducida (VFGe entre 30 a 59 ml/min/1.73m²), la dosis es una tableta de nirmatrelvir de 150 mg junto a una tableta de ritonavir de 100 mg tomadas juntas por vía oral cada 12 horas durante 5 días.

Tabla resumen de tratamiento con duración de 5 días

Función Renal	Nirmatrelvir		Ritonavir		Número total de tabletas cada 12 hrs
	Dosis cada 12 hrs	Número tabletas cada 12 hrs	Dosis cada 12 hrs	Número tabletas cada 12 hrs	
Normal (VFGe > 59 ml/min/1.73m ²)	300 mg	2	100 mg	1	3
Moderadamente reducida (VFGe entre 30 a 59 ml/min/1.73m ²)	150 mg	1	100 mg	1	2

En caso de olvidar una dosis dentro de las 8 horas posteriores a la hora habitual, el paciente debe tomar la dosis olvidada lo antes posible y la siguiente en el horario acostumbrado. Si han pasado más de 8 horas, no debe tomar la dosis olvidada y tiene que esperar a la hora correspondiente de la dosis siguiente. No se debe tomar una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

Personas que viven con VIH que cumplen con criterio de alto riesgo de evolucionar hacia un cuadro grave y que están recibiendo ritonavir o cobicistat debiesen continuar su tratamiento sin modificación de la dosis y ser advertidos de las reacciones adversas, por ejemplo reacciones gastrointestinales por dosis más altas de ritonavir. Se sugiere seguimiento de estos casos para evaluación de tolerancia por telemedicina o presencial a las 24- 48 horas.

Reacciones adversas (4,5,7,8)

Las reacciones adversas más comunes notificadas durante el tratamiento con nirmatrelvir-ritonavir fueron: disgeusia (5,6 %), diarrea (3,1 %), cefalea (1,4 %) y vómitos (1,1 %).



Hay informes de pacientes que experimentan síntomas de recrudescimientos o un retorno de la positividad del antígeno en las pruebas rápidas, aproximadamente de dos a ocho días después de completar el ciclo de cinco días de nirmatrelvir-ritonavir, lo que se ha denominado COVID-19 de "rebote".

Ante la sospecha de una reacción adversa a nirmatrelvir- ritonavir, el paciente debe ser evaluado por médico para su manejo o derivación según corresponda. Se debe informar de la sospecha de reacción adversa de este medicamento al encargado de farmacovigilancia de su establecimiento para su oportuna notificación, de acuerdo a lo establecido en el Instructivo para la Notificación de Sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos, del Instituto de Salud Pública (http://www.ispch.cl/anamed_/farmacovigilancia_1/nram).” Adicionalmente, el paciente o cuidador podrá informar este evento a través del Sistema de Vigilancia Integrada (SVI). En el siguiente enlace se describen los detalles de cómo realizar la notificación: <https://svi.ispch.gob.cl/isp/index>

Interacción con otros medicamentos (4,5,6,7,8)

Los medicamentos enumerados a continuación presentan un riesgo de interacción severa con nirmatrelvir-ritonavir, por lo que su uso concomitante está contraindicado. Cabe destacar que esta lista corresponde a los medicamentos de uso más frecuente, y no se considera una lista completa de todos los medicamentos con potencial interacción

- Derivados ergóticos: dihidroergotamina, ergotamina, Varios de estos componentes están incluidos en medicamentos antijaquecosos.
- Antineoplásicos: neratinib, venetoclax.
- Antiarrítmicos: amiodarona, flecainida, propafenona.
- Antibióticos: rifampicina.
- Anticonvulsivos: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína.
- Medicamentos para la gota: colchicina.
- Antipsicóticos/neurolépticos: pimozida, clozapina, quetiapina.
- Productos de fitoterapia: hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).
- Agentes modificadores de lípidos:
 - Inhibidores de la HMG-Co-A reductasa: lovastatina, simvastatina.
 - Inhibidor de la proteína de transferencia microsomal de triglicéridos (PTMT)
- Inhibidores de la PDE5: avanafil, sildenafil.



- Sedantes/somníferos: diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam oral y triazolam.

En vista que el uso de ritonavir puede reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales combinados, se debe advertir a las pacientes que utilicen un método anticonceptivo alternativo efectivo durante el tratamiento con nirmatrelvir-ritonavir y hasta un ciclo menstrual después de suspender el tratamiento.

Se sugiere consultar alguna base de datos de interacciones de medicamentos, como por ejemplo <https://www.covid19-druginteractions.org/checker>

RECOMENDACIONES PARA ENTREGAR A LOS PACIENTES

- Dar instrucciones claras sobre la toma del medicamento en la mayoría de los casos el fármaco es autoadministrado y podría ser complejo su manejo.
- Advertir al paciente que ante reacciones adversas debe consultar a un servicio de urgencia y señalar que está tomando este antiviral.
- Asegurar que no existen interacciones farmacológicas dado que estos pacientes por lo general ya reciben tratamientos por alguna enfermedad crónica.
- Indicar que aunque esté con este tratamiento antiviral, debe seguir las recomendaciones no farmacológicas como reposo, aislamiento, entre otros.
- No mastique, rompa ni triture los comprimidos. Puede tomar PAXLOVID con o sin alimentos.



GRUPO ELABORADOR*

Francisco Pinto. Médico especialista en Medicina de Urgencias. Hospital Base Valdivia, Clínica Alemana Valdivia. Sociedad Chilena de Medicina de Urgencia.

Luis Rojas. Médico Internista. Departamento de Medicina Interna. Programa de Farmacología-toxicología. Facultad de Medicina P. Universidad Católica.

Fernando Saldías. Médico Broncopulmonar. Departamento de Enfermedades Respiratorias P. Universidad Católica. Sociedad Chilena de Enfermedades Respiratorias.

Nicolás Pavez. Médico Intensivista. Sociedad Chilena de Medicina Intensiva.

Claudia Cortés. Médico Infectóloga. Sociedad Chilena de Infectología.

Francisco Arancibia. Médico Broncopulmonar. Jefe Servicio Medicina Respiratoria. Instituto Nacional del Tórax.

María Paz Acuña. Médico Infectóloga. Hospital Sótero del Río. Hospital La Florida.

Luis Enberg. Médico especialista en Medicina de Urgencias. Presidente Sociedad Chilena de Medicina de Urgencia. Hospital UC Christus. Clínica MEDS.

Leonardo Chanqueo. Médico Infectólogo. Sociedad Chilena de Infectología. Departamento de VIH e ITS. División de Prevención y Control de Enfermedades. Subsecretaría de Salud Pública. Ministerio de Salud.

Verónica Medina. Departamento Desarrollo de Productos. Fondo Nacional de Salud (FONASA).

Cristian Matamala. División Gestión de la Red Asistencial. Subsecretaría de Redes Asistenciales. Ministerio de Salud

Patricia Kraemer. Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Salud Basada en Evidencia. División de Planificación Sanitaria. Subsecretaría de Salud Pública. Ministerio de Salud.

Eduardo Quiñelen. Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Salud Basada en Evidencia. División de Planificación Sanitaria. Subsecretaría de Salud Pública. Ministerio de Salud.

Francisco Pérez Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Salud Basada en Evidencia. División de Planificación Sanitaria. Subsecretaría de Salud Pública. Ministerio de Salud.

Francisco Araya. Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Salud Basada en Evidencia. División de Planificación Sanitaria. Subsecretaría de Salud Pública. Ministerio de Salud.

Juan Pablo Valenzuela. Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Salud Basada en Evidencia. División de Planificación Sanitaria. Subsecretaría de Salud Pública. Ministerio de Salud.



Ignacio Neumann. Médico Internista. Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Salud Basada en Evidencia. División de Planificación Sanitaria. Subsecretaría de Salud Pública. Ministerio de Salud.

Pamela Burdiles. Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Salud Basada en Evidencia. División de Planificación Sanitaria. Subsecretaría de Salud Pública. Ministerio de Salud.

Patricia Contreras. Jefa Departamento de Enfermedades Transmisibles. División de Prevención y Control de Enfermedades. Subsecretaría de Salud Pública. Ministerio de Salud.

REVISORES

Cecilia Poli. Médico Pediatra-Inmunóloga. Directora del Programa de Inmunogenética e Inmunología Traslacional. Clínica Alemana. Universidad del Desarrollo. Hospital Roberto del Río.

Tania Herrera. Médico Especialista en Salud Pública. Jefa División de Planificación Sanitaria. Subsecretaría de Salud Pública. Ministerio de Salud.

Natalia Celedón. Jefa Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Salud Basada en Evidencia. División de Planificación Sanitaria. Subsecretaría de Salud Pública. Ministerio de Salud.

Fernando González. Médico especialista en Pediatría. Jefe de División de Prevención y Control de Enfermedades. Subsecretaría de Salud Pública. Ministerio de Salud.

*Los autores de este documento declaran no tener conflictos de interés.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. COVID-19 Data Repository by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University. Disponible en: <https://github.com/CSSEGISandData/COVID-19>
2. Manejo clínico de la COVID-19 Orientaciones Evolutivas 23 de junio de 2022. OMS. Disponible en <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/363046/WHO-2019-nCoV-Clinical-2022.1-spa.pdf>
3. Departamento de Epidemiología Ministerio de Salud. Disponible en <http://epi.minsal.cl/informes-de-situacion-covid-19/>
4. Therapeutics and COVID-19. Living guideline. 16 september 2022. World Health Organization. Disponible en <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2022.5> Actualizado el 13 de enero 2023 recomendación de Nirmatrelvir-ritonavir. Disponible en link: <https://app.magicapp.org/#/guideline/nBkO1E/rec/LwrMyv>
5. Eficacia de anticuerpos y fármacos antivirales frente a las subvariantes BA.2.12.1, BA.4 y BA.5 de Omicron. Australia. Takashita E, Yamayoshi S, Simon V, van Bakel H, Sordillo EM, Pekosz A, Fukushi S, Suzuki T, Maeda K, Halfmann P, Sakai-Tagawa Y, Ito M, Watanabe S, Imai M, Hasegawa H, Kawaoka. N Engl J Med. 2022;387(5):468. Epub 2022 20 de julio.
6. Prescripción de nirmatrelvir-ritonavir: cómo reconocer y manejar las interacciones farmacológicas. Australia. Marzolini C, Kuritzkes DR, Marra F, Boyle A, Gibbons S, Flexner C, Pozniak A, Boffito M, Waters L, Burger D, Back D, Khoo S. Ann Intern Med. 2022;175(5):744. Epub 2022 1 de marzo. Disponible en <https://www.fda.gov/media/158165/download>
7. Ficha técnica Paxlovid 150 mg + 100 mg comprimidos recubiertos con película. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (CIMA). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1221625001/FT_1221625001.html
8. Nirmatrelvir y ritonavir para el tratamiento de la COVID-19. Información para profesionales de la salud. OPS/OMS. Disponible en: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/56786/OPSHSSMTCOVID19220034_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y

