

CASO CLÍNICO

Nirmatrelvir/Ritonavir para el tratamiento de la COVID-19 en la vida real de un hospital de mutua laboral. A propósito de un caso

A. Ortega Díaz de Cevallos¹, A. Erice Calvo Sotelo², E. Roldán Talavera¹, F. Ordóñez Pascual¹,
B. A. Batres Cid¹, E. Hevia Sierra³

¹ Hospital Fraternidad-Muprespa Habana. Madrid

² Hospital Asepeyo Coslada. Madrid

³ Clínica Universidad de Navarra. Madrid

Correspondencia:

Dr. Antonio Ortega Díaz de Cevallos
Correo electrónico: aortegadc@yahoo.es

Recibido el 13 de marzo de 2023
Aceptado el 12 de abril de 2023
Disponible en Internet: junio de 2023

RESUMEN

El antiviral nirmatrelvir/ritonavir (N/R) es muy eficaz para el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2 en los pacientes con alto riesgo de desarrollar COVID-19 grave. Aunque las indicaciones para el uso de N/R están bien establecidas, su utilización en nuestro medio se ve limitada por tratarse de un fármaco nuevo y difícil de obtener; esto puede retrasar su administración, que debe iniciarse en los primeros 5 días desde el comienzo de los síntomas para que el tratamiento sea beneficioso.

Se presenta el caso de un paciente con una infección posquirúrgica que en el curso de su ingreso desarrolló COVID-19 durante un brote de infección nosocomial por SARS-CoV-2. El paciente reunía criterios de alto riesgo de progresión a COVID-19 grave, por lo que era candidato a recibir tratamiento con N/R.

Los objetivos de esta publicación son describir el caso clínico, las características del N/R y el procedimiento para obtener el fármaco de forma rápida con el fin de administrarlo dentro del tiempo recomendado.

Palabras clave: Tratamiento COVID-19. Nirmatrelvir/Ritonavir. Hospital de Mutua.

ABSTRACT

Nirmatrelvir/Ritonavir for the COVID-19 treatment in a workers' compensation hospital real life. About a case

The antiviral drug nirmatrelvir/ritonavir (N/R) shows elevated effectiveness for the treatment of SARS-CoV-2 infection in patients at high risk of developing severe COVID-19. Although the indications for the use of N/R are well established, its novelty and limited availability constraint the drug's utilization in our setting which could potentially cause a delay in its administration. However, the drug must be administered within 5 days of symptom onset to be effective in treating the condition.

We present the case of an in-hospital patient with a post-surgical infection who developed COVID-19 during an outbreak of nosocomial SARS-CoV-2 infection. The patient met criteria for high progression risk to severe COVID-19 and was therefore a candidate for N/R treatment.

The aims of this publication are to outline the clinical case, elucidate the properties of the N/R, and detail the process for acquiring the drug to ensure prompt administration within the suggested time-frame.

Key words: COVID-19 treatment. Nirmatrelvir/Ritonavir. Workers' compensation hospital.



<https://doi.org/10.24129/j.retla.06111.fs2303002>

© 2023 Sociedad Española de Traumatología Laboral. Publicado por Imaidea Interactiva en FONDOSCIENCE® (www.fondoscience.com). Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (www.creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Caso

Se trata de un varón de 67 años.

• **Antecedentes personales:** cardiopatía isquémica, accidente vascular cerebral transitorio y diabetes mellitus.

Intervenido de estenosis de canal en 2018, realizándose hemilaminectomía izquierda, descompresión facetaria y colocación de un dispositivo interespinoso en L4-L5. En 2021 se realizó una artrodesis circunferencial L3-L5 mediante abordaje TLIF y colocación de tornillos pediculares y bananas de titanio. Tras una evolución

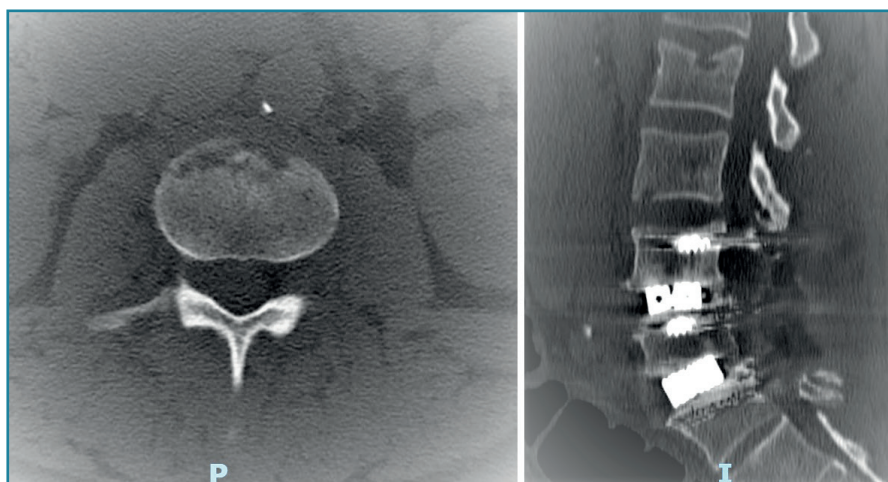


Figura 2. Tomografía computarizada al inicio de los síntomas. Cambios líticos en el margen de L3.



Figura 1. Artrodesis de columna.

inicial satisfactoria, a los 6 meses comenzó con dolor en la región sacroiliaca derecha irradiado al dermatoma L3 de ese lado.

• **Historia actual.** Episodio de tiritona, sudoración, fiebre de 38 °C y aumento del dolor radicular.

• **Exploración física.** Afebril, con deterioro del estado general y pérdida de 10 kg de peso. Constantes y saturación basal de O₂ dentro de la normalidad.

• **Exploraciones complementarias.** Analítica con leucocitosis, velocidad de sedimentación globular (VSG) y proteína C reactiva (PCR) elevadas. La radiografía anteroposterior y lateral de la columna lumbar mostró el material de osteosíntesis, sin otras alteraciones (Figura 1).

La tomografía computarizada (TC) (Figura 2) mostró cambios líticos en el margen anterior inferior del cuerpo vertebral de L3. Una resonancia magnética (RM) mostró edema y alteración de la señal vertebral en hipo-T1-hiper-STIR, hallazgos sugestivos de espondilodiscitis (Figura 3).

• **Evolución traumatológica.** Ingresó en el hospital con el diagnóstico de espondilodiscitis asociada al material de osteosíntesis. Se realizó un primer desbridamiento quirúrgico con toma de muestras para cultivo y aplicación de 1 g de vancomicina en polvo en el plano subfascial. En todas las muestras obtenidas (5) se aisló *Klebsiella pneumoniae*; se pautó antibioterapia según el antibiograma del microorganismo aislado. En un segundo tiempo se extrajo la instrumentación transpedicular. Fue necesaria una tercera intervención para drenar una nueva colección subfascial dolorosa.

• **Diagnóstico.** Espondilodiscitis asociada a material de osteosíntesis por *Klebsiella pneumoniae*.

Durante la cuarta semana de ingreso, el paciente desarrolló un cuadro febril con sintomatología respiratoria leve; se realizó una PCR para SARS-CoV-2, siendo el resultado positivo.

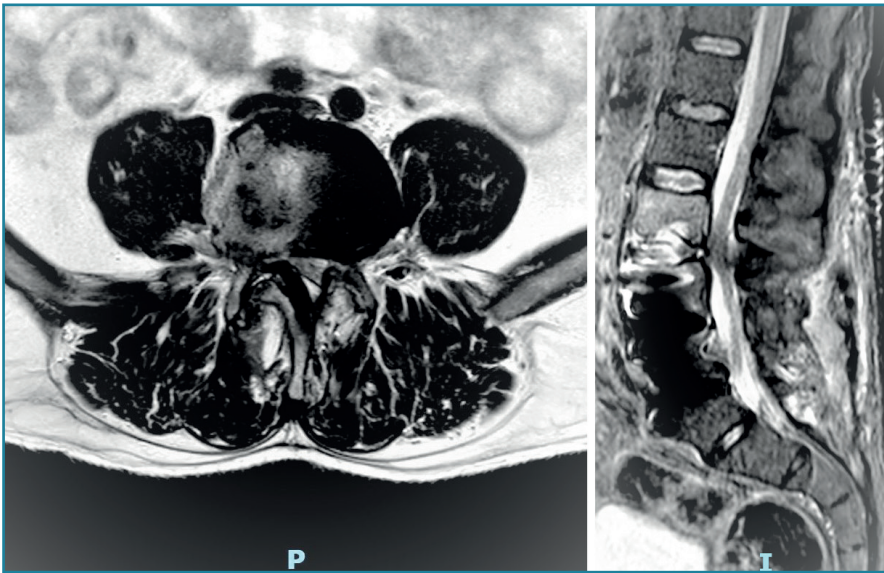


Figura 3. Resonancia magnética: espondilodiscitis L3.

nitarios (AEMPS) para el tratamiento con N/R (Tabla 1) y se consultaron las interacciones medicamentosas de este fármaco mediante la aplicación Liverpool COVID-19 iChart (Tabla 2). Tras completar los trámites administrativos establecidos para prescribir el N/R, el fármaco se recibió en el hospital y se le empezó a administrar al paciente al tercer día de iniciarse la sintomatología respiratoria.

La tolerancia al fármaco y la respuesta clínica fueron excelentes. El paciente no presentó el efecto rebote que puede ocurrir tras finalizar el tratamiento y no desarrolló

Tabla 1. Criterios de inclusión para el tratamiento con nirmatrelvir/ritonavir en España (desde 3 de febrero de 2023)

Pacientes con enfermedad leve o moderada que no requieran oxigenoterapia
Y al menos un factor de riesgo de progresión a COVID-19 grave
A criterio médico sin requerir aprobación de la AEMPS
Factores de riesgo (según ficha técnica o comité autonómico u hospitalario)
<ul style="list-style-type: none"> • 60 años de edad o más independientemente de las comorbilidades • Hipertensión arterial • Tabaquismo activo • Enfermedad metabólica: diabetes, sobrepeso • Enfermedad cardiovascular • Enfermedad pulmonar crónica • Enfermedad renal crónica • Enfermedad o tratamiento inmunosupresor, cáncer activo • Anemia de células falciformes • Trastornos del desarrollo neurológico • Dependencia médica de soporte tecnológico

• **Diagnósticos definitivos.** Espondilodiscitis asociada a material de osteosíntesis por *Klebsiella pneumoniae*; infección por SARS-CoV-2 en paciente con riesgo de evolucionar a COVID-19 grave.

• **Plan terapéutico y evolución.** Se revisaron los criterios de la Food and Drug Administration (FDA) y de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sa-

Tabla 2. Enlaces de interés para la prescripción de N/R

1. Food and Drug Administration

<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/actualizacion-sobre-el-coronavirus-covid-19-la-fda-autoriza-el-primer-tratamiento-antiviral-oral>

2. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios

<https://www.aemps.gob.es/>

<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/>

<https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/acceso-a-medicamentos-en-situaciones-especiales/>

3. Universidad de Liverpool

<https://www.covid19-druginteractions.org/checker>

COVID-19 prolongada. La evolución de la patología quirúrgica no se vio afectada por el tratamiento con N/R y el paciente fue alta hospitalaria tras 44 días de ingreso para continuar la antibioterapia por vía oral ambulatoriamente. Los controles clínicos y analíticos fueron satisfactorios y la antibioterapia se suspendió tras completar 12 semanas.

Seis meses después el paciente no presentaba dolor a la exploración y había remitido por completo la radiculalgia. En la radiografía simple se apreciaba un hundimiento del nivel L2-L3 con pérdida de la alineación de los

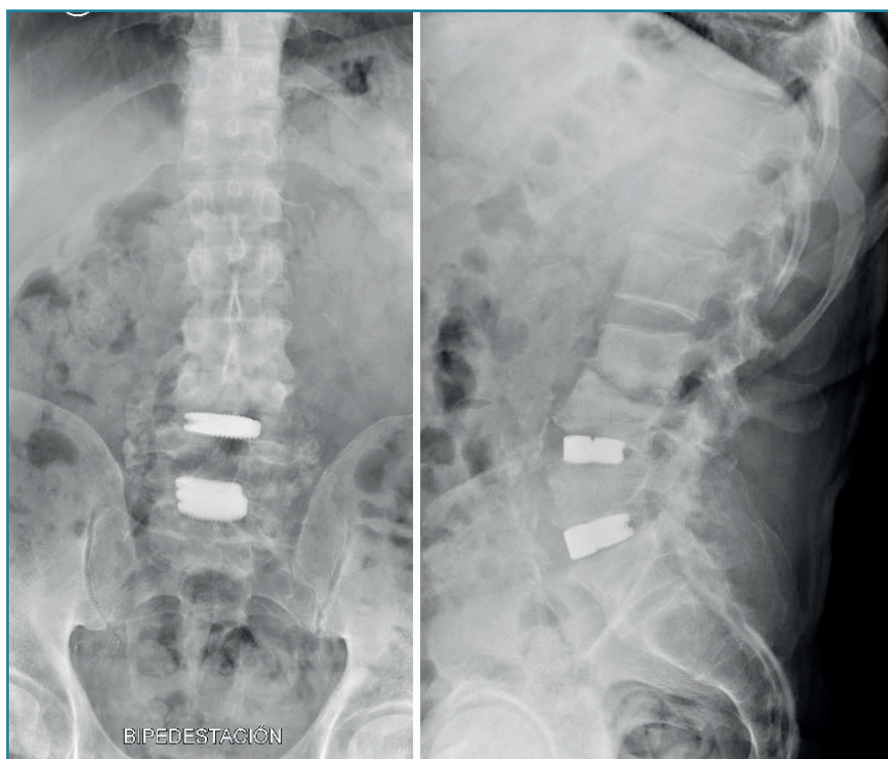


Figura 4. Radiografía al alta laboral en septiembre de 2022.

cuerpos vertebrales en el plano coronal (Figura 4). En esa fecha se cursó el alta laboral.

Discusión

En todas las publicaciones^(1,2) se considera que N/R es un fármaco de elevada eficacia frente al SARS-CoV-2 cumpliendo los criterios de prescripción. Nuestro caso era un paciente con COVID-19 leve de inicio reciente y claros factores de riesgo^(3,4) (edad, patología cardiovascular y diabetes mellitus), por lo que se indicó tratamiento con N/R.

N/R es un muy buen antiviral^(5,6) para el tratamiento de la COVID-19 aguda (89% de reducción en hospitalizaciones o muertes) y puede que con acción positiva también sobre la COVID prolongada.

Destacan entre sus características principales

- El nirmatrelvir es una molécula activa por vía oral específicamente diseñada para atacar al SARS-Cov-2.
- Se une a la proteasa principal (Mpro) del virus impidiendo su replicación (Figura 5). El ritonavir es un potenciador del nirmatrelvir.
- Para su prescripción hay que revisar los factores de riesgo de evolución a COVID-19 grave y las frecuentes

interacciones (Tabla 3), dado que el ritonavir es un potente inhibidor del citocromo CYP3A, con lo que puede aumentar la concentración plasmática de fármacos que se metabolizan con este citocromo.

- Hay que administrarlo en los primeros 5 días de sintomatología durante 5 días.
- Posible efecto rebote tras completar el tratamiento⁽⁷⁾.

Al tratarse de un paciente de mutua laboral, la solicitud se tramitó, tras la imprescindible validación farmacéutica, a través de la aplicación de la AEMPS para medicamentos en situaciones especiales (MSE) (Tabla 4).

El servicio público de salud, según las comunidades, lo tramita hospitalariamente o incluso desde atención primaria y farmacia comunitaria (Andalucía, Aragón, Cataluña, Navarra).

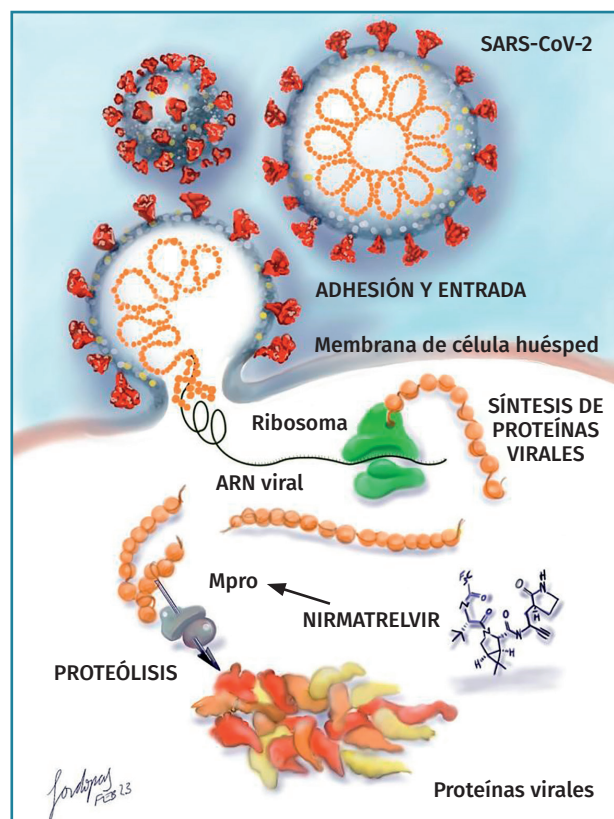


Figura 5. Mecanismo de acción del nirmatrelvir.

Tabla 3. Interacciones nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®)	
Asociación contraindicada. Si no se puede retirar la medicación de este listado, NO utilizar Paxlovid®	Asociación contraindicada. Si uso Paxlovid®, suspender/no iniciar medicación de este listado
Amiodarona	Alfuzosina
Carbamazepina	Avanafil
Clonazepam	Clorazepato, diazepam (uso ocasional)
Clopidogrel con o sin ácido acetilsalicílico (en pacientes con riesgo trombótico elevado)	Dihidroergocristina
Clorazepato (uso crónico)	Domperidona
Clozapina	Eplerenona. Individualizar Lercanidipino. Individualizar
Colchicina	Lomitapida
Diazepam (uso crónico)	Lovastatina
Disopiramida	Midazolam
Dronedarona	Petidina
Ergotamina	Piroxicam
Fenitoína	Sildenafil
Fenobarbital	Simvastatina
Flecainida	Tadalafilo
Ivabradina	Ticagrelor
Midazolam oral (uso crónico)	Triazolam (ocasional)
Primidona Propafenona	Vardenafil
Quetiapina	
Quinidina	
Ranolazina	
Rifabutina, rifampicina	
Rivaroxabán	
Sildenafil y tadalafilo en hipertensión pulmonar	
Triazolam (crónico)	
<i>Listado NO exhaustivo, consultar siempre cada medicamento en listados como el de la Universidad de Liverpool de la Tabla 2</i>	

Tras la reciente revisión (3 de febrero de 2023), se han eliminado los criterios de priorización, simplifi-

Tabla 4. Procedimiento para tramitación por mutuas (desde el 3 de febrero de 2023)	
Médico	<ul style="list-style-type: none"> • Confirmar adecuación del tratamiento en indicaciones y tiempo • Revisar todas las posibles interacciones entre tratamientos (aplicación informática) • Emitir informe clínico con fecha de inicio de síntomas y clínica asociada • Remitir informe clínico a farmacia hospitalaria
Farmacia hospital	<ul style="list-style-type: none"> • Revisión del informe clínico y validación de la prescripción • Tramitar solicitud de Paxlovid® a través de MSE indicando en observaciones la realización de validación farmacéutica
MSE (AEMPS)	<ul style="list-style-type: none"> • Valoración de la solicitud de N/R (máx. 24 horas) • Comunicación al proveedor en caso de aprobación
Farmacia hospital	<ul style="list-style-type: none"> • Recepción y dispensación del medicamento

do el procedimiento de obtención. Actualmente se requiere que junto a la solicitud se adjunte un informe clínico con la fecha de inicio de los síntomas, la clínica asociada y si el paciente pertenece a Mutua Laboral, Mutualidad General Judicial (MUGEJU), Mutualidad General de Funcionarios Civiles del Estado (MUFACE), Instituto Social de las Fuerzas Armadas (ISFAS) o es privado. Además, debe indicarse que se ha realizado una validación farmacéutica para confirmar que se han tenido en cuenta las posibles interacciones.

Conclusiones

Para prescribir N/R siempre hay que revisar los factores de riesgo para el desarrollo de COVID-19 grave y las interacciones farmacológicas.

Aunque está disponible en España (desde abril de 2022), pensamos que está siendo infrutilizado porque es un fármaco nuevo, poco conocido y con un proceso administrativo excesivamente complejo.

Simplificar dicho proceso facilitará su administración.

Es importante disponer con antelación de un procedimiento ([Tabla 4](#)) que permita obtener N/R en un plazo máximo de 5 días, sobre todo en el entorno de las mutuas laborales, donde esta necesidad se plantea de forma excepcional.

Esperamos nuevos antivirales orales, igual de efectivos y menos complejos de proveer, antes de que el virus mute a variantes resistentes al N/R.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Financiación. Los autores declaran que este trabajo no ha sido financiado.

Conflicto de interés. Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Ganatra S, Dani SS, Ahmad J, Kumar A, Shah J, Abraham GM, et al. Oral Nirmatrelvir and Ritonavir in Nonhospitalized Vaccinated Patients With Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis.* 2023 Feb 18;76(4):563-72.
2. 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 Sep 1;387(9):790-98.
3. 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):1397-408.
4. National Institutes of Health (NIH). COVID-19 Treatment Guidelines. Prioritization of Anti-SARS-CoV-2 Therapies for the Treatment of COVID-19 in Nonhospitalized Patients When There Are Logistical Constraints. Disponible en: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/statement-on-patient-prioritization-for-outpatient-therapies/>.
5. Najjar-Debbiny R, Gronich N, Weber G, Khoury J, Amar M, Stein N, et al. Effectiveness of Paxlovid in Reducing Severe Coronavirus Disease 2019 and Mortality in High-Risk Patients. *Clin Infect Dis.* 2023 Feb 8;76(3):e342-e349.
6. Trinkl J, Bartelt K, Joyce B, Sahakian S, Sandberg N, Allen S, et al. Paxlovid significantly reduces COVID-19 hospitalizations and deaths. Epic Research. 2022. Disponible en: <https://www.epicresearch.org/articles/paxlovid-significantly-reduces-covid-19-hospitalizations-and-deaths>.
7. Anderson AS, Caubel P, Rusnak JM; EPIC-HR Trial Investigators. Nirmatrelvir-Ritonavir and Viral Load Rebound in Covid-19. *N Engl J Med.* 2022 Sep 15;387(11):1047-9.