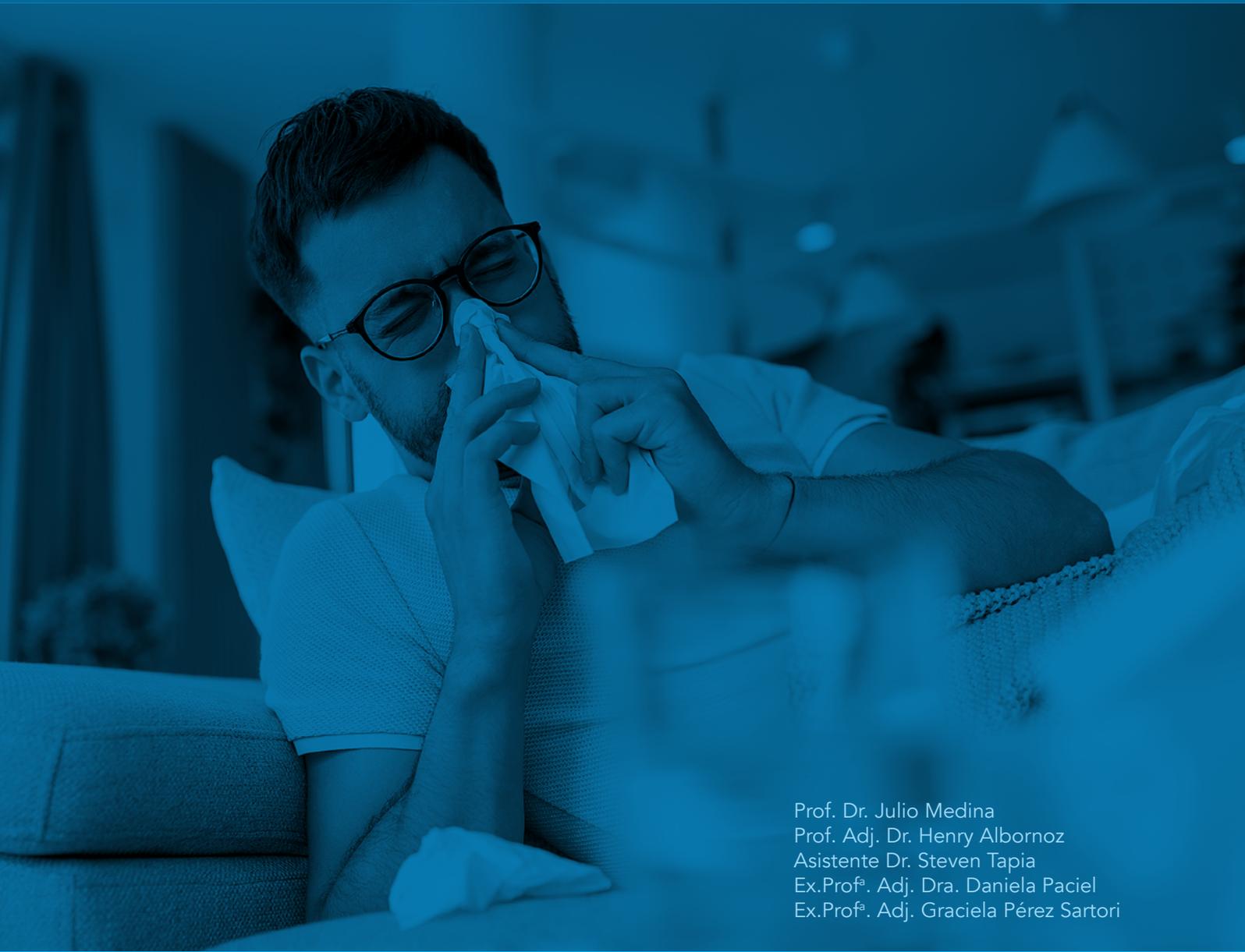


# Gripe y COVID-19: vacunación y tratamiento.



Prof. Dr. Julio Medina  
Prof. Adj. Dr. Henry Albornoz  
Asistente Dr. Steven Tapia  
Ex.Prof<sup>a</sup>. Adj. Dra. Daniela Paciel  
Ex.Prof<sup>a</sup>. Adj. Graciela Pérez Sartori

20 de Junio de 2023



**Cátedra de  
Enfermedades Infecciosas**

UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA • FACULTAD DE MEDICINA

Prof. Dr. Julio Medina

# Gripe y COVID-19: vacunación y tratamiento.

Prof. Dr. Julio Medina, Prof. Adj. Dr. Henry Albornoz, Asistente Dr. Steven Tapia,  
Ex.Prof<sup>a</sup>. Adj. Dra. Daniela Paciel, Ex.Prof<sup>a</sup>. Adj. Graciela Pérez Sartori.

*20 de Junio de 2023.*



## VACUNACIÓN CONTRA INFLUENZA

En Uruguay la vacunación contra influenza se administra en forma gratuita en todos los puestos de vacunación sin necesidad de receta médica.

La vacunación es una estrategia fundamental para prevenir la infección severa en las personas de mayor riesgo: adultos mayores, personas con comorbilidades, personas con obesidad, embarazadas y púerperas y niños entre los 6 meses y 5 años. Los niños de 6 a 9 meses pueden quedar protegidos por la vacunación de la madre embarazada. El objetivo de la campaña de vacunación es también prevenir la enfermedad en los trabajadores de la salud, cuidadores de enfermos y los trabajadores esenciales. La vacunación en los dos primeros grupos disminuye el riesgo de transmisión, los ingresos hospitalarios y las complicaciones graves de la gripe en personas recibiendo cuidado en la comunidad y centros de larga permanencia.

Para la temporada 2023 Uruguay cuenta desde el 18 de abril con vacunas trivalentes realizadas en huevos embrionados que contienen virus vacunales tipo A(H1N1), A(H3N2) y el linaje Victoria de B.

Anualmente se administran en promedio aproximadamente 500.000 dosis. En el año 2020 se administraron cerca de 900.000 dosis y en el 2021 más de 600.000. Uruguay provee en forma gratuita la vacuna a todos los grupos de riesgo y a la población que desee recibirla. Sin embargo las coberturas de los grupos que más se benefician de la vacunación han estado por debajo de lo deseable. Las coberturas vacunales de los niños fueron del 39% en el 2020 y 2021 pero cayeron a menos del 20% en el 2022. Y en los mayores de 65 años las coberturas

estuvieron entre el 30 y 40%, con un record en el 2020 del 52%. El personal de salud, con excepción del 2020, cuando casi el 100% recibió la vacuna contra la influenza, muestra bajas coberturas vacunales.

En esta temporada, en la que se prevé una intensa circulación de influenza es de absoluta importancia que todo el personal de salud reciba la vacuna contra influenza y recomiende enfáticamente la misma a los grupos de riesgo, dado que la recomendación médica actúa como un fuerte estímulo a la vacunación.

## VACUNACIÓN CONTRA COVID-19

La vacuna contra COVID 19 sigue estando disponible y se recomienda una dosis de refuerzo complementaria en el 2023 a las personas de 50 años y más y a las personas inmunodeprimidas.

Las vacunas disponibles en Uruguay han demostrado mantener la eficacia contra la enfermedad grave y la muerte frente a la variante omicron y sus sublinajes en las personas con factores de riesgo para presentar enfermedad grave.

Desde el 1 de julio del 2022 la vacunación se realiza sin agenda y en vacunatorios específicos.

Fuente: Ministerio de Salud Pública. Presentación campaña de vacunación antigripal. <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/noticias/comienzo-campana-vacunacion-antigripal-2023>

## VIRUS INFLUENZA (GRIPE)

La alerta epidemiológica de OPS del 6 de junio de 2023 jerarquiza que en la subregión del Cono Sur la actividad de la influenza ha mostrado un aumento marcado con altos niveles de circulación. Los virus de la influenza A han predominado durante las últimas cuatro semanas epidemiológicas (SE), principalmente A(H1N1)pdm09, con menor circulación de influenza B/Victoria.

### ■ Diagnóstico microbiológico de infección por virus de la gripe

El diagnóstico microbiológico está indicado cuando sus resultados puedan influir en el abordaje clínico del paciente o condicionar el de otros individuos expuestos al paciente evaluado. Así, el diagnóstico microbiológico no está indicado en individuos inmunocompetentes y sin factores de riesgo para el desarrollo de formas graves de gripe, que no van a ser ingresados y/o sin enfermedad grave.

Está indicado en:

1. casos de enfermedad grave y en individuos con riesgo de desarrollar complicaciones asociadas a la gripe (adultos  $\geq 65$  años, pacientes obesos con un IMC  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>, embarazo incluyendo hasta 2 semanas después del parto, residentes de hogares de ancianos u otros centros de cuidados crónicos, pacientes inmunodeprimidos, pacientes con una condición médica crónica incluyendo asma, condiciones neurológicas y del neurodesarrollo, enfermedades pulmonares crónicas, diabetes, cardiopatías, enfermedad renal, trastornos hepáticos).
2. en todos los pacientes hospitalizados con sospecha de infección por virus de la gripe.

3. en trabajadores de la salud con sospecha de infección por virus de la gripe si atienden a pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de formas graves de gripe o a pacientes ingresados en hospitales o centros de cuidados de larga duración. Por un tema práctico en los trabajadores de la salud (que no pertenezcan ellos mismos a un grupo de riesgo) se podría optar por no realizar el test diagnóstico pero si deberían tener una certificación laboral para su propio cuidado pero también para evitar la infección a otros trabajadores y a los pacientes más vulnerables.

Si para el diagnóstico realiza un test por inmunocromatografía u otra técnica no molecular, es importante destacar que un resultado negativo no descarta el diagnóstico de gripe, dado la baja sensibilidad de las mismas. Si tiene la posibilidad se recomienda realizar un panel de biología molecular.

## TRATAMIENTO DE LA GRIPE CON ANTIVIRALES

Recomendado para el tratamiento de cualquier paciente con sospecha o confirmación de influenza que: tiene una enfermedad complicada o grave (incluidos todos los pacientes hospitalizados) o si está en mayor riesgo de sufrir complicaciones por la influenza. El tratamiento debe iniciarse temprano, idealmente dentro de las 48 horas posteriores al inicio de los síntomas. Si el paciente tiene elementos de severidad/gravedad el oseltamivir se puede comenzar aun más allá de las 48 horas.

El diagnóstico confirmatorio no debe retrasar el inicio del tratamiento antiviral para pacientes con sospecha de influenza. El tratamiento antiviral empírico debe iniciarse lo antes posible en los grupos prioritarios.

Durante la temporada de influenza, la detección de este virus puede llegar hasta el 20-40 % de todos los adultos hospitalizados por neumonía. Por esta razón, la influenza debe ser considerada como una importante causa potencial de neumonía adquirida en la comunidad (NAC) y se debe considerar la inclusión de oseltamivir como parte del tratamiento empírico. Por otra parte la vacunación contra la influenza no es 100% efectiva, un historial de vacunación contra la influenza no excluye la posibilidad de infección por influenza en pacientes con características clínicas compatibles.

### DOSIS Y DURACIÓN DEL ANTIVIRAL: INHIBIDOR DE LA NEURAMINIDASA (OSELTAMIVIR)

Dosis de adulto para **tratamiento**: Oseltamivir 75 mg vía oral cada 12 horas por 5 días

#### Referencias

Alerta epidemiológica Influenza, virus respiratorio sincitial y SARS-CoV-2: 6 de junio de 2023. <https://www.paho.org/es/documentos/alerta-epidemiologica-influenza-virus-respiratorio-sincitial-sars-cov-2-6-junio-2023>

F. López-Medrano, S. Alfayate, J. Carratalà et al. Anales de Pediatría 98 (2023) 213-227

Virus Influenza (Gripe). Dra. Paciel Daniela y Dr. Medina Julio. 04 Mayo 2022. <https://www.infectologia.edu.uy/>

Influenza: National Institute for Communicable Diseases (NICD) recommendations for

the diagnosis, management, prevention and public health response April 2023. [https://www.nicd.ac.za/wp-content/uploads/2023/05/Influenza-guidelines\\_-25April-2023-final.pdf](https://www.nicd.ac.za/wp-content/uploads/2023/05/Influenza-guidelines_-25April-2023-final.pdf)

### TRATAMIENTO EN LA ETAPA TEMPRANA DE COVID-19

- Plasma convaleciente
- Molnupiravir
- Nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid)

#### ■ Plasma convaleciente

La administración de plasma de convalecientes con altos títulos de anticuerpos se recomienda en los pacientes inmunosuprimidos en dos situaciones:

- a. etapa inicial de la infección (primeros 5-7 días) en las personas con inmunosupresión moderada a severa con alto riesgo de infección persistente, particularmente si no es posible usar antivirales efectivos (contraindicaciones o no disponibilidad), o
- b. en las personas con inmunosupresión que cursan COVID-19 con persistencia de síntomas y evidencia de persistencia viral en las secreciones respiratorias, lo cual no permite retomar el tratamiento de su enfermedad o condición basal (quimioterapia, radioterapia, inmunosupresión, etc). La persistencia viral puede evidenciarse/demostrarse por test de antígeno persistentemente positivo o técnicas de PCR con valores de Ct menores a 25.

El volumen de plasma a infundir es de dos unidades (400 a 600 ml) en dos administraciones en un plazo de 12 a 24 horas. Las personas a considerar para la administración de plasma incluyen trasplantadas de órganos sólidos, enfermedades autoinmu-

nes tratadas con agentes depletores de linfocitos B, cáncer en quimioterapia o en tratamiento con agentes que afectan a los linfocitos B (ej. rituximab).

Los donantes idealmente deberían tener dosificación con títulos de anticuerpos globales mayores a 1:1000, una forma de lograr donantes con altos títulos es la selección entre vacunados con plataformas de ARNm y que hayan cursado COVID-19 en los últimos 3 meses. Si no se puede contar con la titulación de anticuerpos no contra-indica la administración de plasma.

### ■ Molnupiravir

Es el profármaco oral de beta-D-N4-hidroxicitidina (NHC), un ribonucleósido que ha mostrado actividad antiviral contra el SARS-CoV-2 *in vitro* e *in vivo*. Su mecanismo de acción se basa en la inducción de errores en la replicación viral. En diciembre de 2021 recibió autorización para uso de emergencia por la *Food and Drug Administration* de los Estados Unidos de América. Actualmente se encuentra disponible en Uruguay bajo la figura de registro para condiciones especiales de acuerdo al artículo 25 del decreto 018/020.

El estudio MOVE OUT, estudio de fase III, inicialmente reportó un beneficio en la reducción del riesgo de internación y muerte relacionada a covid-19 en un 31% para pacientes mayores de 18 años con alto riesgo de progresión a enfermedad severa no vacunados que recibieron atención ambulatoria. Si bien estudios recientes han contrapuesto este impacto en la prevención en la progresión de la enfermedad y la mortalidad, especialmente en poblaciones con altas tasas de vacunación.

Un estudio retrospectivo realizado en Israel en el que se analizó la base de datos del

proveedor de atención médica con mayor cantidad de usuarios del país, (que incluyó a todos los adultos con primer test positivo para SARS-CoV-2 durante enero-febrero de 2022 - período de circulación de subvariante omicron), reportó que el uso de molnupiravir se asoció a una reducción del riesgo de COVID-19 grave, en adultos mayores de 75 años HR 0,45 (0,27–0,75), personas no gestantes HR 0,33 (0,17–0,66) y en pacientes que no estaban vacunados adecuadamente contra COVID-19 HR 0,46 (0,25–0,86).

En cuanto al riesgo de resistencia del SARS-CoV-2 estudios de neutralización *in vitro* sugieren que Molnupiravir mantiene actividad contra las subvariantes de Omicron.

### ■ Recomendaciones:

1. En función de la evidencia disponible, se recomienda la administración de molnupiravir en los siguientes escenarios:

- Pacientes ambulatorios ( $\geq 18$  años) no gestantes, con COVID-19 leve a moderado con **alto riesgo de progresión a enfermedad grave** que **no cuentan con otras opciones de tratamiento**, dentro de los 5 días posteriores al inicio de los síntomas.

Los pacientes de alto riesgo incluyen

1. Adultos mayores de 75 años
2. Pacientes con inmunocompromiso severo
3. Personas con comorbilidades de alto riesgo de progresión
4. Estado de vacunación incompleto para su grupo etario

2. En pacientes con diagnóstico de COVID-19 que no cumplen estos criterios, **se desaconseja su uso** al no existir evidencia que sustente fuertemente su administración.
3. Molnupiravir **no ha mostrado ser eficaz** como profilaxis pre y post exposición frente a SARS-CoV-2, por lo que no se aconseja su uso en estas indicaciones.

**Dosis:** Se administran en total 800mg día por vía oral (repartido en dos dosis), en un total de 5 días.

**Seguridad:** Hasta la fecha no se han reportado efectos adversos graves en usuarios de molnupiravir, presenta un buen nivel de tolerabilidad siendo los efectos gastrointestinales el principal efecto adverso. Molnupiravir no presenta interacciones farmacológicas mayores con otros medicamentos, especialmente en pacientes de riesgo que requieren tratamientos concomitantes por su enfermedad de base.

#### ■ **Contraindicaciones:**

Embarazo y lactancia, en personas mayores de 18 que se encuentran en edad reproductiva, se recomienda emplear métodos anticonceptivos durante el período de uso, si correspondiese.

#### ■ **Nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid)**

Nirmatrelvir es un inhibidor de la proteasa oral que inhibe la proteasa M que desempeña un papel esencial en la replicación viral los coronavirus. Se asocia con ritonavir, un inhibidor del citocromo P450 (CYP) 3A4 que actúa como potenciador farmacocinético que se ha utiliza con otros inhibidores de la proteasa (empleados para tratar el VIH) lo que aumenta su concen-

tración plasmática y permite alcanzar un rango terapéutico objetivo. Actualmente cuenta con aprobación para uso por la EMA y la FDA.

#### ■ **Evidencia**

La evidencia sobre la eficacia de Paxlovid frente a COVID-19 se obtuvo a partir de los estudios EPIC-HR y EPIC-S. El primero es un estudio clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo que evaluó la eficacia de nirmatrelvir/ritonavir para el tratamiento de adultos sintomáticos no hospitalizados con un diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 confirmado por laboratorio, quienes además no habían recibido vacunación contra COVID-19. Los resultados reportaron una reducción significativa (86%) en la proporción de personas con hospitalización relacionada con el COVID-19 o muerte dentro de los 28 días de seguimiento comparada con placebo, entre los pacientes tratados dentro de los cinco días posteriores al inicio de los síntomas. El estudio EPIC-SR que buscó evaluar la eficacia de nirmatrelvir/ritonavir en pacientes vacunados contra covid-19 que presentaban al menos un factor de riesgo de progresión para COVID-19 grave no arrojó resultados significativos en cuanto a la reducción del riesgo, hospitalización y/o muerte. En cuanto al impacto de las subvariantes de SARS-CoV-2, si bien se han reportado la aparición de mutaciones relacionadas a resistencia, Nirmatrelvir/ritonavir mantendría actividad in vivo e in vitro frente a subvariantes del virus.

#### ■ **Recomendaciones**

1. **En función de la evidencia disponible**, se recomienda la administración de nirmatrelvir/ritonavir en pacientes con COVID-19 leve a moderado,

ambulatorios, que no requieran oxigenoterapia suplementaria, **con alto riesgo** de progresión a la severidad.

2. El tratamiento debe iniciarse tan pronto como sea posible y dentro de **los 5 días posteriores al inicio de los síntomas**.
3. Para la priorización de su administración se plantea la que sea en función del riesgo individual acumulativo, según factores de riesgo:

**Grupo 1:**  $\geq 18$  años con inmunosupresión severa y adultos  $\geq 75$  años independientemente del estado vacunal.

**Grupo 2:**  $\geq 65$  años, con al menos dos comorbilidades asociadas a riesgo de progresión a COVID-19 grave. La sumatoria de comorbilidades y la ausencia de un esquema vacunal completo aumenta el riesgo.

4. Se desaconseja el uso de nirmatrelvir/ritonavir en pacientes menores de 65 años que no presenten comorbilidades de riesgo y que tengan su esquema vacunal completo.
5. Nirmatrelvir/ritonavir no ha demostrado eficacia como estrategia de pre o post exposición a SARS-CoV-2, por lo que no se recomienda su uso en este contexto.

#### ■ Dosis:

- **Adultos mayores de 18 años:** Se administran 300 mg de nirmatrelvir (2 comprimidos de 150 mg, color rosa) + 100 mg de ritonavir (1 comprimido, color blanco), cada 12 horas, durante 5 días.

## CONSIDERACIONES EN CUANTO A LAS INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Dado que ritonavir es un potente inductor del citocromo p450, se recomienda revisar las interacciones farmacológicas existentes entre la medicación de base del paciente y nirmatrelvir/ritonavir en pacientes que reciben tratamientos inmunosupresores, antirretrovirales, anticoagulantes, etc.

Puede ser necesario la consulta con un Infectólogo o farmacólogo a fin de orientar las decisiones terapéuticas.

## REBOTE VIRAL Y RECURRENCIA DE LOS SÍNTOMAS

Se ha reportado en estudios observacionales fenómenos de rebote viral de SARS-CoV-2 y/ o recurrencia de los síntomas de COVID-19 en algunos pacientes que han completado el tratamiento con nirmatrelvir/ritonavir. La frecuencia, el mecanismo y las implicaciones clínicas de estos eventos no han sido definidos, sin embargo, este fenómeno se ha descrito incluso en ausencia de tratamiento con nirmatrelvir potenciado con ritonavir. Se recomienda consultar con especialista en caso de presentar elementos sugestivos de rebote virológico.

## GRUPOS PARA CONSIDERAR COMO INMUNOCOMPROMETIDOS SEVEROS

- Inmunodeficiencia primaria grave o errores congénitos de inmunidad.
- Trasplantes de órganos sólidos o progenitores hematopoyéticos.
- Pacientes con cáncer que se han sometido a tratamiento de quimioterapia o radioterapia en el últimos 6 meses.
- Personas que viven con VIH con CD4 <200 células/mm<sup>3</sup> en los últimos 6 meses o que se encuentren sin terapia antirretroviral.
- Personas que requieran uso de corticosteroides en dosis  $\geq 20$  mg/día de prednisona, o equivalente con otro corticoide, durante un período  $\geq 14$  días, o que reciban pulsos con metilprednisolona.
- Enfermedades inflamatorias crónicas, autoinmunes y autoinflamatorias inmunomediadas en tratamiento con fármacos inmunomoduladores no esteroideos.
- Anticuerpos monoclonales como tocilizumab u otros Anticuerpos monoclonales / anti-TNF como infliximab, adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab. En el caso de anti CD20 como Rituximab (hasta 6 meses luego del último tratamiento).
- Inhibidores de la quinasa Janus (JAK) Tofacitinib, Upadacitinib.
- Inhibidores de la tirosina cinasa de Bruton (ibrutinib).
- Fármacos modificadores de enfermedad.
- Inhibidores de los linfocitos T.
- Inhibidores del complemento.

## ENFERMEDADES ASOCIADAS A MAYOR RIESGO DE PROGRESIÓN A ENFERMEDAD GRAVE

- Enfermedad renal crónica en hemodiálisis
- Diabetes mellitus tipo 1 y 2.
- Cardiopatías: insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria, arritmias cardíacas, valvulopatías, aneurismas, etc.
- Enfermedades pulmonares crónicas graves: EPOC, hipertensión pulmonar, asma severo, enfermedad intersticial, fibrosis quística, fibrosis pulmonar idiopática.
- Hipertensión arterial resistente
- Hipertensión arterial grado 3 o grados 1-2 que presenten daño de órgano diana.
- Obesidad (IMC >40)
- Trastornos neurológicos crónicas (enfermedad de Parkinson, demencia, enfermedad cerebrovascular, otras).
- Hemoglobinopatías: Anemia de células falciformes y talasemia.
- Cirrosis (Child Pugh A y B) y otras hepatopatías crónicas
- Síndrome de Down

### Referencias

1. Bloch EM, et al. Guidance on the use of convalescent plasma to treat immunocompromised patients with COVID-19. Clin Infect Dis 2023 DOI: 10.1093/cid/ciad066
2. Senefeld JW, et al. COVID-19 convalescent plasma for the treatment of immunocompromised patients: A systematic review and meta-analysis. JAMA Network Open. 2023;6(1):e2250647.
3. 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. *New England Journal of Medicine*. 2022;386(6):509–20. doi:10.1056/nejmoa2116044
4. Butler CC, Hobbs FD, 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. *The Lancet*. 2023;401(10373):281–93. doi:10.1016/s0140-6736(22)02597-1
  5. Najjar-Debbiny R, Gronich N, Weber G, Khoury J, Amar M, Stein N, et al. Effectiveness of molnupiravir in high-risk patients: A propensity score matched analysis. *Clinical Infectious Diseases*. 2022;76(3):453–60. doi:10.1093/cid/ciac781
  6. Zou R, Peng L, Shu D, Zhao L, Lan J, Tan G, et al. Antiviral efficacy and safety of molnupiravir against Omicron variant infection: A randomized controlled clinical trial. *Frontiers in Pharmacology*. 2022;13. doi:10.3389/fphar.2022.939573
  7. Commissioner O of the. La FDA Aprueba el primer antiviral de Ingestión oral para el Tratamiento del covid-19 en Adultos [Internet]. FDA; [cited 2023 Jun 8]. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/la-fda-aprueba-el-primer-antiviral-de-ingestion-oral-para-el-tratamiento-del-covid-19-en-adultos#:~:text=%E2%80%9CLa%20aprobaci%C3%B3n%20de%20hoy%20demuestra,incluidas%20aquellas%20con%20inmunidad%20previa>
  8. 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. *New England Journal of Medicine*. 2022;386(15):1397–408. doi:10.1056/nejmoa2118542
  9. Vangeel L, Chiu W, De Jonghe S, et al. Remdesivir, molnupiravir and nirmatrelvir remain active against SARS-CoV-2 Omicron and other variants of concern. *Antiviral Res*. 2022;198:105252. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35085683>



 Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela"  
Piso 16. Av. Italia, S/N.  
Montevideo, 11600. Uruguay.

 [clinfec@fmed.edu.uy](mailto:clinfec@fmed.edu.uy)

 +598 2 4876981

 @Infectologia\_uy

 /infectologia.edu.uy

 [www.infectologia.edu.uy](http://www.infectologia.edu.uy)



## Cátedra de Enfermedades Infecciosas

UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA • FACULTAD DE MEDICINA

Prof. Dr. Julio Medina