

**INFORME TÉCNICO
PROGRAMA DE VIGILANCIA
CENTINELA PARA LOS PRODUCTOS
CON AUTORIZACIÓN DE USO DE
EMERGENCIA (AUE) PARA EL
TRATAMIENTO DE COVID-19 DE LEVE A
MODERADA EN INSTITUCIONES
PÚBLICAS DEL SECTOR SALUD**



Salud
Secretaría de Salud



COFEPRIS
COMISIÓN FEDERAL PARA LA PROTECCIÓN
CONTRA RIESGOS SANITARIOS

**COMISIÓN FEDERAL
PARA LA PROTECCIÓN
CONTRA RIESGOS SANITARIOS**
COMISIÓN DE EVIDENCIA Y MANEJO DE RIESGOS
DIRECCIÓN EJECUTIVA DE FARMACOPEA Y
FARMACOVIGILANCIA

COORDINACIÓN DEL PROGRAMA

M. EN C. SANDRA ROMERO VALDEZ

D. EN C. FRANCIA GARCÍA GARCÍA

MTRA. BELEM VERGARA GARCÍA

DIRECTORA EJECUTIVA DE FARMACOPEA Y FARMACOVIGILANCIA

MTRA. MARÍA ESTHER DÍAZ CARRILLO

COMISIONADA DE EVIDENCIA Y MANEJO DE RIESGOS

JULIO DE 2026

CONTENIDO

4	Abreviaturas
5	1. Introducción
5	1.1 Contexto global y evolución del SARS-CoV-2
5	1.2 Situación epidemiológica en México
5	1.3 Mecanismo de acción del SARS-CoV-2
6	1.4 Factores de riesgo y comorbilidades
6	1.5 Vacunación en México contra COVID-19
7	2. Antecedentes
7	2.1 Contexto regulatorio para el uso de Nirmatrelvir/Ritonavir en México
8	2.2 Necesidades de salud pública para la elaboración del programa de vigilancia centinela en México
9	3. Metodología
9	3.1 Diseño general del programa
9	3.2 Estrategia integral de vigilancia
11	3.3 Población de estudio y seguimiento clínico
11	3.4 Gestión de datos
11	3.5 Análisis estadístico
11	3.6 Consideraciones éticas y confidencialidad
12	4. Resultados
12	4.1 Características demográficas de la población
13	4.2 Eventos adversos reportados en el programa de vigilancia centinela
16	4.3 Gravedad de los eventos adversos del programa de vigilancia centinela conforme a la metodología de vigilancia
16	4.4 Errores de medicación y usos fuera de indicación
19	5. Discusión
23	6. Conclusiones
24	7. Referencias
29	8. Anexo 1

Abreviaturas

AUE	Autorización de uso de emergencia
CCINSHAE	Comisión Coordinadora de Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad
CENAPRECE	Centro Nacional de Prevención y Control de Enfermedades
COFEPRIS	Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios
CONAFyT	Comité Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia
COVID-19	Enfermedad por coronavirus 2019
DGE	Dirección General de Epidemiología
EA	Eventos adversos
EPIC-HR	Evaluación de la inhibición de la proteasa para COVID-19 en pacientes de alto riesgo
FAERS	Sistema de notificación de eventos adversos de la FDA
IMSS	Instituto Mexicano del Seguro Social
INSABI	Instituto de Salud para el Bienestar
ISSSTE	Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado
MedDRA	Diccionario médico para actividades regulatorias
MERS-CoV	Coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio
OMS	Organización Mundial de la Salud
PEMEX	Petróleos Mexicanos
PT	Término preferente
SpO₂	Saturación de oxígeno periférico
SARS-CoV	Coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave
SARS-CoV-2	Coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave tipo 2
SEDENA	Secretaría de la Defensa Nacional
SEMAR	Secretaría de Marina
SSA	Secretaría de Salud
SOC	Sistema de clasificación de órganos
TFG	Tasa de filtrado glomerular
UMH	Unidades médicas hospitalarias
UMH centinela	Unidades médicas hospitalarias centinela (sitio centinela)
UMH no centinela	Unidades médicas hospitalarias no centinela
VC	Vigilancia centinela
VE	Vigilancia estimulada
VP	Vigilancia pasiva

1. Introducción

1.1 Contexto global y evolución del SARS-CoV-2

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) es causada por el virus SARS-CoV-2, un patógeno perteneciente a la familia Coronaviridae caracterizado por tener una envoltura con espigas que le otorga una apariencia de corona (1). El brote inicial se detectó a finales de diciembre de 2019 en la provincia de Wuhan, China (1, 2) y debido a su alta transmisibilidad (ocurrida a través de gotitas respiratorias expulsadas al toser, estornudar o por el uso de aerosoles en entornos cerrados y objetos contaminados), la Organización Mundial de la Salud (OMS) la declaró una emergencia global de salud pública en enero de 2020 y, posteriormente, una pandemia el 11 de marzo de 2020 (1). A diferencia de otros brotes previos de coronavirus como el SARS-CoV y el MERS-CoV, el SARS-CoV-2 mostró una capacidad de propagación significativamente mayor, afectando a más de 213 países y territorios en menos de un año (1,2).

La constante evolución molecular del virus resultó en una alta tasa de mutación (1). Esta variabilidad genética dio lugar a diversas variantes de preocupación, como Alpha, Beta, Gamma, Delta y Omicron, las cuales modificaron la dinámica de la pandemia en términos de evasión de la respuesta inmune y gravedad clínica (2).

1.2 Situación epidemiológica en México

México fue uno de los países más afectados en la región de las Américas, documentando su primer caso el 27 de febrero de 2020 (3, 4). Desde entonces, el país llegó a ocupar el séptimo lugar a nivel mundial en defunciones reportadas a finales de 2022, con más de 329,000 muertes confirmadas, aunque se estima que la mortalidad real podría ser mayor (3).

1.3 Mecanismo de acción del SARS-CoV-2

El virus SARS-CoV-2 utiliza la proteína S para unirse a receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 presente en pulmones, sistema cardiovascular y otros órganos provocando exacerbación de la respuesta inmune y causando edema, pérdida de la función alveolar y, en casos graves, una falla orgánica múltiple debido a la formación de microtrombos. Esto podría explicar la alta mortalidad en población mexicana debido a la alta prevalencia de comorbilidades como hipertensión, diabetes y obesidad, determinantes para incrementar la gravedad y mortalidad de la enfermedad. Por ello, el desarrollo de vacunas y la investigación de medicamentos (como antivirales) resultaron cruciales para limitar la replicación viral en etapas tempranas, controlar la hiperinflamación sistémica y reducir la necesidad de hospitalización y ventilación mecánica en la población (4, 5).

1.4 Factores de riesgo y comorbilidades

En México, el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) identificó a los adultos jóvenes de entre 20 a 40 años como el grupo con mayor frecuencia de infección por COVID-19. Asimismo, se estimó que alrededor del 13% de los casos positivos correspondieron a personas presintomáticas, es decir, individuos que no presentaban manifestaciones clínicas al momento de la prueba diagnóstica, pero mantenían una capacidad de transmisión comparable a la observada en pacientes sintomáticos (6).

A pesar de que la infección afectó de manera importante a la población joven, la evolución hacia formas graves de la enfermedad se asoció principalmente con la presencia de comorbilidades pre-existentes. Entre las comorbilidades mas frecuentes destacaron las enfermedades crónicas no transmisibles, particularmente la obesidad (36%), definida por un índice de masa corporal ≥ 30 kg/m², la hipertensión arterial (26%) y la diabetes mellitus tipo 1 y 2 (14%). De igual manera, la enfermedad renal crónica y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica se identificaron como condiciones que incrementan el riesgo de complicaciones y desenlaces desfavorables (6, 7).

Por otra parte, el embarazo constituye una condición de especial vulnerabilidad debido a los cambios fisiológicos propios de la gestación, especialmente aquellos que afectan la función respiratoria materna, así como a las modificaciones del sistema inmunitario que pueden favorecer una evolución más grave de la infección. Si bien la variante Omicron se asoció con una menor probabilidad de enfermedad crítica en comparación con variantes previas, su alta transmisibilidad y capacidad de evasión inmune refuerzan la necesidad de contar con estrategias terapéuticas efectivas que permitan mitigar los riesgos en poblaciones vulnerables (6, 8, 9).

1.5 Vacunación en México contra COVID-19

La vacunación contra COVID-19 en México tuvo un impacto epidemiológico significativo desde su implementación masiva en 2021. Los análisis de eficacia realizados con datos nacionales mostraron una alta efectividad, reflejada en una clara disminución de la severidad de los brotes, especialmente entre adultos mayores y personas con comorbilidades. Estas reducciones modificaron sustancialmente las curvas de incidencia y desenlaces clínicos adversos en México, concentrando ahora los casos más graves en subgrupos específicos y con variantes virales emergentes, lo que enfatiza la necesidad de mantener estrategias de vacunación, refuerzos y vigilancia continua para sostener el impacto positivo observado (9, 10). La evidencia apoyada por estos estudios respalda la continuación de las políticas de inmunización como una intervención de salud pública clave para el control de la pandemia.

2. Antecedentes

2.1 Contexto regulatorio para el uso de Nirmatrelvir/Ritonavir en México

La pandemia por SARS-CoV-2 representó un reto para los sistemas de salud, generando la necesidad de contar con tratamientos antivirales eficaces para prevenir la progresión a enfermedad grave y como una opción terapéutica para pacientes de alto riesgo o para aquellos donde la vacunación no era una opción de prevención. Por lo que, en enero de 2022 la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) autorizó el uso de emergencia del producto Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid®) para el tratamiento de COVID-19 (11), con la finalidad de tener una opción terapéutica adicional para este tipo de pacientes.

La autorización de Nirmatrelvir/Ritonavir se fundamentó en el estudio clínico de fase 2/3 EPIC-HR, en adultos sintomáticos no hospitalizados, con diagnóstico de COVID-19 confirmado por laboratorio y al menos un factor de riesgo para la progresión a la enfermedad grave. Los resultados mostraron reducción del riesgo de hospitalización y reducción de la mortalidad en el 88% del grupo de Nirmatrelvir/Ritonavir, comparado con el grupo placebo (8, 12, 13). En cuanto a la seguridad, los efectos adversos más comunes fueron disgeusia, diarrea, vómitos, aumento de la presión arterial y cefalea (14).

Además, la evidencia disponible mostró que Nirmatrelvir/Ritonavir es una alternativa terapéutica en pacientes con enfermedad renal crónica avanzada o en diálisis, bajo un esquema de uso de dosis ajustada (15, 16, 17). No obstante, debido al potencial de interacciones farmacológicas asociado al Ritonavir, resulta fundamental evaluar los tratamientos concomitantes antes de iniciar la terapia.

Con el propósito de orientar el uso adecuado del tratamiento, México publicó el Lineamiento operativo para el uso de emergencia de Paxlovid® (Nirmatrelvir/Ritonavir) en grupos de riesgo para COVID-19, en México 2022 posteriormente actualizado en enero del 2023. Este documento especifica los criterios para la adquisición del medicamento en el sector público, la priorización de los grupos para la selección del medicamento, la prescripción, y el seguimiento a todos los pacientes a quienes se les prescribió el medicamento (18).

2.2 Necesidades de salud pública para la elaboración del programa de vigilancia centinela en México

Debido a que los datos de seguridad y eficacia de Nirmatrelvir/Ritonavir, obtenidos durante el desarrollo clínico, se obtuvieron en un número limitado de personas y bajo condiciones altamente controladas, es posible que las reacciones adversas identificadas en esta etapa no reflejen la totalidad de los eventos adversos (EA) que pueden presentarse en pacientes expuestos al medicamento en condiciones reales de uso, provocando un cambio en su perfil de seguridad (19, 20).

En la práctica clínica, los factores que pueden alterar el perfil de seguridad incluyen patrones de prescripción, tratamientos concomitantes, características poblacionales, contexto local de comercialización, epidemiología de la enfermedad, particularidades del sistema de salud, nivel de conocimiento de los profesionales sanitarios sobre la enfermedad y el medicamento, así como aspectos socioculturales que pueden influir en la adherencia y los resultados del tratamiento (19).

En este contexto, la farmacovigilancia activa responde a la necesidad de describir el comportamiento real del medicamento en la práctica clínica, aportando evidencia sobre su seguridad y, en su caso, implementar medidas de gestión de riesgos, regulatorias o no regulatorias, en productos de reciente introducción al mercado o productos AUE (21-23).

La pandemia por COVID-19 evidenció la necesidad de contar con estrategias terapéuticas eficaces, especialmente en pacientes con factores de riesgo para desarrollar COVID-19 grave. Aunque la AUE del antiviral Nirmatrelvir/Ritonavir constituyó una opción terapéutica favorable, su incorporación se basó en estudios controlados con limitaciones en el tamaño de muestra, tiempo de seguimiento y criterios de inclusión, requiriendo información adicional de uso en poblaciones más amplias y diversas (24-26).

En México, esta necesidad adquirió especial interés debido a la prevalencia de factores asociados con COVID-19 como la obesidad, la hipertensión arterial y la enfermedad renal crónica, además de la necesidad de priorizar las poblaciones de adultos mayores. Por ello, resultó necesario generar evidencia local sistematizada y estandarizada que permitiera evaluar la seguridad de Nirmatrelvir/Ritonavir bajo condiciones reales de uso (27).

Lo anterior, llevó a diseñar un programa nacional de farmacovigilancia activa desde el sector de salud público con el objetivo de caracterizar el perfil de seguridad de Nirmatrelvir/Ritonavir, autorizado para uso de emergencia, en condiciones reales de uso en población mexicana, mediante la integración de tres estrategias de vigilancia: activa, estimulada y pasiva.

3. Metodología

3.1 Diseño general del programa

El programa consistió en un estudio observacional, prospectivo y multicéntrico, desarrollado bajo un modelo híbrido que incorpora tres metodologías de farmacovigilancia: vigilancia centinela, vigilancia estimulada y vigilancia pasiva (18, 24, 25). Su implementación se llevó a cabo exclusivamente en unidades médicas hospitalarias (UMH) del sector público, distribuidas en diversas entidades federativas, donde se administró el medicamento y se realizó el seguimiento de los pacientes para registrar los eventos adversos asociados al tratamiento.

3.2 Estrategia integral de vigilancia

La vigilancia centinela (activa) constituyó el eje principal del programa y se sustentó en el establecimiento de 12 sitios centinela (UMH centinela) con alcance nacional (Tabla 1). Este modelo permitió el registro, seguimiento y recolección estandarizados de la información de todos los pacientes que recibieron el tratamiento en las UMH centinela durante un periodo de un año, iniciado en agosto de 2022 (22-26).

Por otro lado, la vigilancia estimulada se desarrolló en las unidades médicas no centinela (UMH no centinela) donde se ministró Nirmatrelvir/Ritonavir (IMSS, ISSSTE, INSABI, CCINSHAE, PEMEX, SEMAR, SEDENA). Esta estrategia permitió ampliar la cobertura nacional sobre la notificación de eventos adversos presentados por los pacientes bajo tratamiento. La recopilación de la información abarcó todo el periodo de Nirmatrelvir/Ritonavir autorizado como uso de emergencia.

Finalmente, la vigilancia pasiva permitió recuperar información a partir de la notificación voluntaria de pacientes. Para ello, a todos los pacientes que recibieron el tratamiento les fueron otorgados materiales informativos para reportar los eventos adversos presentados, los cuales se registraron en un centro telefónico automatizado diseñado para tal fin. El tiempo de recopilación de datos fue el mismo que para la vigilancia estimulada.

Tabla 1. Unidades médicas hospitalarias designadas como sitios centinela.

Unidad médica hospitalaria centinela (UMH centinela)	Institución	Estado	Región geográfica
Hospital Metropolitano	INSABI/SSA	Nuevo León	Noreste
Hospital Regional Universitario	INSABI/SSA	Colima	Centro Occidente
Hospital Regional de Alta Especialidad "Valentín Gómez Farías"	ISSSTE	Jalisco	Centro Occidente
Hospital General de Soledad de Graciano Sánchez	INSABI/SSA	San Luis Potosí	Centro Occidente
Centro Médico Nacional "20 de Noviembre"	ISSSTE	Ciudad de México	Centro
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío Villegas"	CCINSHAE	Ciudad de México	Centro
Hospital General de Pachuca	INSABI/SSA	Hidalgo	Centro
Hospital Regional de Alta Especialidad "Centenario de la Revolución Mexicana"	ISSSTE	Morelos	Centro
Hospital General de Huamantla	INSABI/SSA	Tlaxcala	Centro
Hospital General de Cunduacán	INSABI/SSA	Tabasco	Sur Sureste
Centro de Alta Especialidad "Dr. Rafael Lucio"	INSABI/SSA	Veracruz	Sur Sureste
Hospital General "Dr. Agustín O'Horán"	INSABI/SSA	Yucatán	Sur Sureste

INSABI, Instituto de Salud para el Bienestar; SSA, Secretaría de Salud; CCINSHAE, Comisión Coordinadora de Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad; ISSSTE, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado.

3.3 Población de estudio y seguimiento clínico

El programa incluyó pacientes adultos diagnosticados con COVID-19 leve a moderado, dentro de los primeros cinco días de inicio de síntomas y con factores de riesgo para progresión a enfermedad grave, de acuerdo con los lineamientos nacionales de uso de emergencia (18).

Los responsables de las UMH centinela realizaron un seguimiento activo durante 60 días posteriores al inicio del tratamiento, mediante contactos programados en los días 2, 5, 9, 30 y 60. Durante cada evaluación se documentaron eventos adversos, problemas relacionados con el uso del medicamento, evolución clínica, presencia de comorbilidades y desenlaces de interés, incluyendo hospitalización, progresión a enfermedad grave y defunción.

En el caso de la vigilancia estimulada, el reporte de los eventos adversos se realizó conforme a lo establecido en el lineamiento operativo (18). Respecto a la vigilancia pasiva solo se registraron los cuatro eventos más frecuentes descritos en la etapa clínica.

3.4 Gestión de datos

Toda la información generada por las tres modalidades de vigilancia fue registrada en la plataforma VigiFlow, utilizada por los sistemas regulatorios de farmacovigilancia. Los datos fueron sometidos a procesos de validación, depuración y control de calidad para garantizar la integridad de los registros, eliminar duplicados y verificar el cumplimiento de los criterios mínimos de información establecidos en el programa de farmacovigilancia centinela (18, 28).

Los eventos adversos fueron codificados utilizando la terminología estandarizada MedDRA (29, 30, 31), lo que permitió su clasificación homogénea y el análisis de variables demográficas, comorbilidades, gravedad de los eventos, desenlaces clínicos y poblaciones especiales.

3.5 Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de los eventos adversos presentados en la población mexicana. Los criterios de análisis incluyeron la estimación de frecuencias relativas para cada evento adverso notificado, la severidad y gravedad de las manifestaciones clínicas presentadas. Asimismo, se incluyeron las características demográficas como sexo, edad y comorbilidades del paciente.

3.6 Consideraciones éticas y confidencialidad

De acuerdo con la normativa vigente, se aplicaron los criterios de confidencialidad y manejo de datos personales para cada paciente bajo tratamiento. Para cada caso se registraron únicamente las iniciales de cada paciente, su edad y sexo, garantizando así la privacidad de los participantes.

4. Resultados

Se realizó un análisis descriptivo de la población y de los eventos adversos reportados durante el programa de vigilancia centinela. Las características demográficas de la población analizada se presentan en la Tabla 2. Los eventos adversos fueron clasificados por sistema de clasificación de órganos (SOC) y término preferente (PT), de acuerdo con la terminología MedDRA, y se analizaron según su frecuencia relativa y metodología de vigilancia. El detalle de los casos totales, la clasificación de gravedad y las frecuencias relativas por PT se presenta en Anexo 1.

4.1 Características demográficas de la población

La población analizada incluyó 2,974 participantes: 1,357 registrados mediante vigilancia centinela, 1,216 mediante vigilancia estimulada y 401 mediante vigilancia pasiva (Tabla 2). En las estrategias de vigilancia estimulada y pasiva, la población correspondió exclusivamente a pacientes que presentaron al menos un evento adverso, mientras que en la población de vigilancia centinela se incluyó el total de pacientes expuestos al medicamento, de los cuales 656 presentaron al menos un evento adverso.

Tabla 2. Características demográficas de la población estudiada.

Metodología		Vigilancia centinela % (n)	Vigilancia estimulada % (n)	Vigilancia pasiva % (n)	Total % (n)
N		100.0 (1,357)	100.0 (1,216)	100.0 (401)	100.0 (2,974)
Sexo	Mujeres	57.8 (784)	67.4 (819)	66.8 (268)	62.9 (1,871)
	Hombres	39.8 (540)	32.6 (396)	30.9 (124)	35.6 (1,060)
	Sexo desconocido	2.4 (33)	0.1 (1)	2.2 (9)	1.4 (43)
Edad	<18 años	0.0 (0)	0.0 (0)	1.5 (6)	0.2 (6)
	18-44 años	26.4 (358)	37.9 (461)	25.4 (102)	31.0 (921)
	45-64 años	36.1 (490)	47.1 (573)	53.6 (215)	43.0 (1,278)
	65-75 años	18.4 (250)	12.0 (146)	14.5 (58)	15.3 (454)
	>75 años	16.7 (226)	3.0 (36)	5.0 (20)	9.5 (282)
	Edad desconocida	2.4 (33)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.1 (33)

En el total de la población predominó el sexo femenino (62.9%; n=1,871) y el grupo de edad de 45 a 64 años (43.0%; n=1,278), seguido del grupo de 18 a 44 años (31.0%; n=921). La distribución por sexo fue similar entre las fuentes de vigilancia, con mayor proporción de mujeres en vigilancia estimulada (67.4%) y pasiva (66.8%). La vigilancia centinela incluyó una mayor proporción de participantes de 65 años o más, en comparación con las otras metodologías de vigilancia.

La vigilancia centinela fue la única estrategia que permitió recopilar información sobre comorbilidades preexistentes en la población de estudio. Entre los participantes, las condiciones metabólicas fueron las comorbilidades específicas más frecuentemente registradas (21.0%; n=283), seguidas de las enfermedades pulmonares (6.0%; n=85) y las inmunodeficiencias (4.0%; n=59). Las cardiopatías y las condiciones neurológicas se reportaron en 2.0% de los participantes, respectivamente, mientras que la enfermedad hepática fue infrecuente. Adicionalmente, 28.0% de los participantes presentó otras comorbilidades (n=386) y en 36.0% no se reportó información sobre comorbilidades.

4.2 Eventos adversos reportados en el programa de vigilancia centinela

La Figura 1 muestra la distribución de los eventos adversos muy frecuentes (frecuencia >10 % según CIOMS; Figura 1A) y frecuentes (Frecuente $\geq$ 1% y < 10%; Figura 1B) conforme a la metodología de vigilancia (32). La distribución de los eventos muy frecuentes mostró predominio de disgeusia, con frecuencias relativas de 41.0% en vigilancia centinela (VC), 67.19% en vigilancia estimulada (VE) y 70.82% en vigilancia pasiva (VP). La diarrea fue el segundo PT más frecuente y se identificó en las tres metodologías de vigilancia.

En la categoría de eventos frecuentes, la náusea presentó las mayores frecuencias relativas en VE y VC. Los demás PT mostraron frecuencias inferiores a 5% y una distribución heterogénea entre las fuentes, por lo que las diferencias deben interpretarse considerando los denominadores y las características metodológicas de cada estrategia de vigilancia.

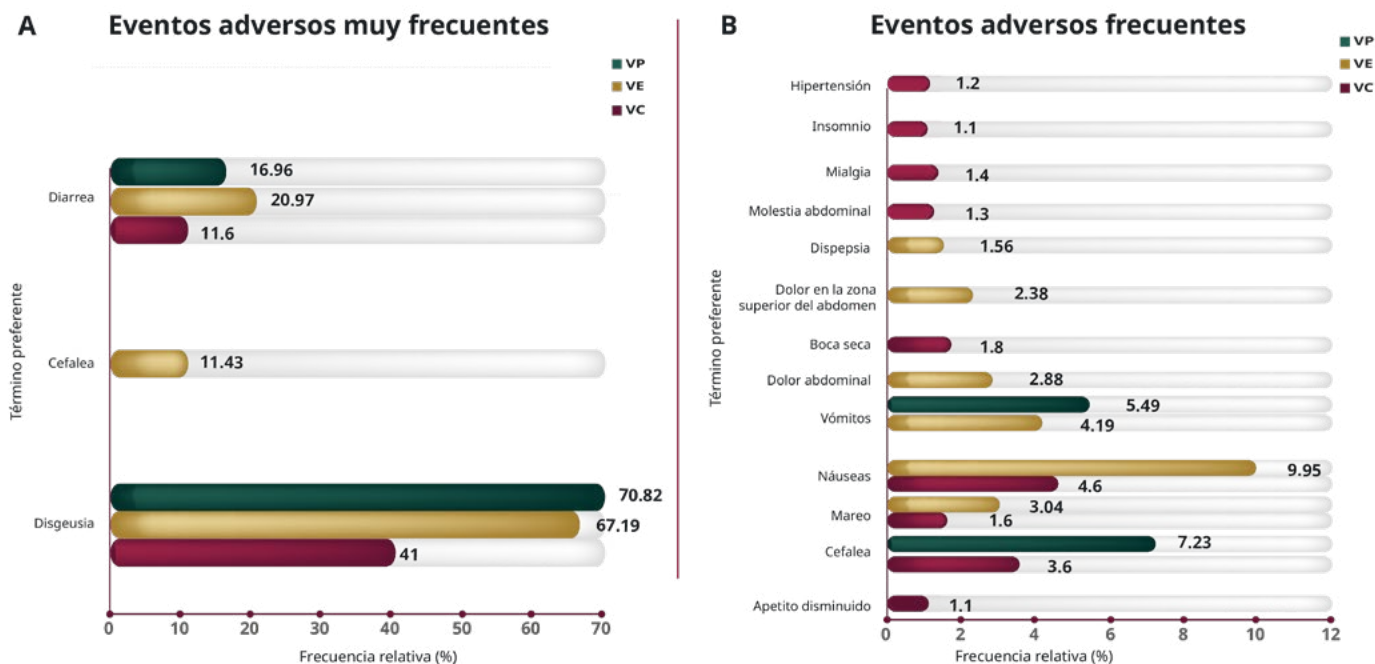


Figura 1. Frecuencia relativa de eventos adversos muy frecuentes y frecuentes por término preferente y metodología de vigilancia. (A) Eventos adversos muy frecuentes identificados mediante vigilancia centinela, vigilancia estimulada y vigilancia pasiva. (B) Eventos adversos frecuentes identificados mediante las tres metodologías de vigilancia. Los datos se presentan como frecuencia relativa (%) dentro de cada fuente de vigilancia. En VC, las frecuencias se calcularon respecto al total de pacientes expuestos al medicamento; en VE y VP, respecto a los pacientes con al menos un evento adverso identificado. VC: vigilancia centinela; VE: vigilancia estimulada; VP: vigilancia pasiva; PT: término preferente

La Figura 2 muestra la distribución de los términos preferentes (PT) poco frecuentes y raros por Clasificación por sistema de órganos (SOC). La distribución de PT por SOC (Figura 2A) mostró que los trastornos gastrointestinales concentraron el mayor número de PT distintos identificados tanto en VC como en VE. Les siguieron los trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración, así como los trastornos del sistema nervioso. Por otro lado, los PT de frecuencia rara (Figura 2B) se concentraron principalmente en trastornos gastrointestinales (n=10), trastornos del sistema nervioso (n=7) y trastornos de la piel y del tejido subcutáneo (n=5). Las barras representan el número de distintos PT identificados por SOC y no la frecuencia acumulada de eventos o pacientes.

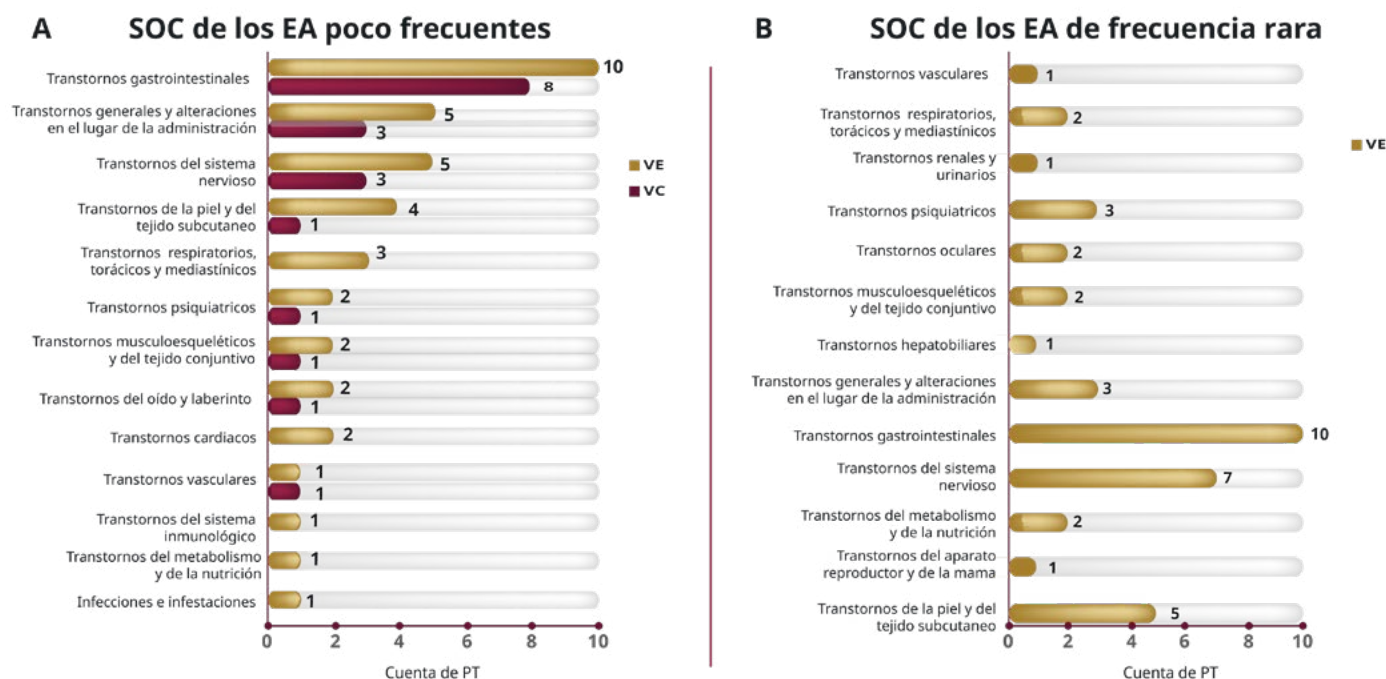


Figura 2. Distribución de términos preferentes poco frecuentes y raros por sistema de clasificación de órganos y metodología de vigilancia. (A) Número de PT poco frecuentes identificados por SOC en vigilancia centinela y vigilancia estimulada. (B) Número de PT raros identificados por SOC en vigilancia estimulada. Las barras representan la cuenta de PT por SOC y no una frecuencia acumulada de eventos, reportes o pacientes. VC: vigilancia centinela; VE: vigilancia estimulada; PT: término preferente; SOC: Clasificación por sistema de órganos.

La información detallada sobre la frecuencia relativa, gravedad y distribución de los eventos adversos poco frecuentes y raros se presenta en el Anexo 1. Entre los PT reportados se identificaron eventos de interés clínico, como reacción anafiláctica, edema de la lengua, dolor torácico, disnea, hipertensión e hipotensión y entre los eventos raros se identificaron reportes aislados de hematemesis, edema faríngeo, hemorragia uterina, ictericia y dolor renal.

4.3 Gravedad de los eventos adversos del programa de vigilancia centinela conforme a la metodología de vigilancia

La clasificación de gravedad mostró un predominio de eventos adversos no graves en las tres metodologías de vigilancia. En la vigilancia centinela, los eventos graves se concentraron principalmente en los sistemas gastrointestinal y vascular, incluyendo hipertensión e hipotensión (Anexo 1).

En la vigilancia estimulada, de los 1,708 eventos adversos registrados, 87.59% (n=1,496) fueron clasificados como no graves, 0.23% (n=4) como graves y 12.18% (n=208) no contaron con información sobre gravedad. Los eventos graves correspondieron a disgeusia, náuseas, taquicardia y dolor torácico (Anexo 1).

En la vigilancia pasiva, los eventos descritos fueron clasificados como no graves. La diarrea representó 16.96% de los reportes (n=68), la cefalea 7.23% (n=29) y el vómito 5.49% (n=22) (Anexo 1).

4.4 Errores de medicación y usos fuera de indicación

Durante el periodo de desarrollo del programa de vigilancia centinela, la vigilancia estimulada realizada en unidades médicas no centinelas permitió identificar casos de uso fuera de la indicación autorizada y errores de medicación asociados al uso de Nirmatrelvir/Ritonavir. En total, se notificaron 66 casos con desenlace fatal en pacientes que habían recibido el medicamento.

Del total de casos, seis fueron evaluados individualmente ante el Comité Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia (CONAFyT) por los equipos médicos tratantes. Posteriormente, los 60 casos restantes fueron analizados de manera agrupada como una serie de casos y presentados ante el CONAFyT por el área de farmacovigilancia. La evaluación individual de los primeros seis casos ante el CONAFyT no identificó una relación causal entre el medicamento y el desenlace fatal.

La Tabla 3 muestra que, de los 60 casos restantes, se registró al menos una comorbilidad en 53 pacientes (88.3%). La hipertensión arterial sistémica fue la condición más frecuentemente reportada, con 43 casos (71.7%), seguida de diabetes tipo 2, con 32 casos (53.3%). Otras comorbilidades registradas incluyeron cáncer activo en siete pacientes (11.7%), enfermedad pulmonar obstructiva crónica y enfermedad renal crónica en seis casos cada una (10.0%), obesidad en cinco casos (8.3%) e infección por VIH o infección oportunista activa en tres casos (5.0%). Las cardiomiopatías y la insuficiencia cardíaca se reportaron en dos pacientes cada una (3.3%).

Tabla 3. Comorbilidades presentadas por los pacientes tratados con Nirmatrelvir/Ritonavir

Comorbilidades	Sexo		N	%
	Femenino	Masculino		
Hipertensión arterial sistémica >140/90 (acompañado de daño a órgano blanco/enfermedad cardiovascular/enfermedad renal crónica con TFG >30 ml/min1.73 m ²)	16	27	43	71.7
Diabetes tipo 2	13	19	32	53.3
Cáncer activo	2	5	7	11.7
EPOC	2	4	6	10.0
Enfermedad renal crónica con TFG >30 ml/min1.73 m ² .	3	3	6	10.0
Índice de masa corporal >30	3	2	5	8.3
Infección por el VIH <200 CD4 o infección oportunista activa	1	2	3	5.0
Cardiomiopatías	1	1	2	3.3
Insuficiencia cardíaca	1	1	2	3.3
No. comorbilidades presentadas				
4	1	1	2	3.3
3	8	4	12	20.0
2	6	15	21	35.0
1	5	13	18	30.0
Negadas	2	5	7	11.7
Total	22	38	60	

Nota: La clasificación de las comorbilidades se realizó con base en los antecedentes clínicos documentados en la historia clínica proporcionada por el equipo médico tratante disponible para cada caso. Los porcentajes se calcularon respecto del total de casos evaluados (N=60). Las comorbilidades no son mutuamente excluyentes dado que un paciente podía presentar más de una comorbilidad. "Negadas" corresponde a los casos sin comorbilidades documentadas o referidas en la información disponible. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; TFG: tasa de filtrado glomerular; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Respecto al número de comorbilidades, 21 pacientes (35.0%) presentaron dos condiciones preexistentes, 12 (20.0%) presentaron tres y dos pacientes (3.3%) presentaron cuatro comorbilidades. Dieciocho casos (30.0%) registraron una sola comorbilidad y en siete casos (11.7%) las comorbilidades fueron negadas.

En relación con las condiciones de uso (Tabla 4), 38 pacientes (63.3%) presentaban saturación de oxígeno periférico menor de 90% o requerían oxígeno suplementario al inicio del tratamiento. Trece pacientes (21.7%) presentaban saturación de oxígeno mayor de 90%, mientras que esta información no fue reportada en nueve casos (15.0%).

El tratamiento se administró dentro de los primeros cinco días posteriores al inicio de los síntomas en 41 casos (68.3%) y después de este periodo en 18 casos (30.0%); en un caso (1.7%) no se reportó esta información. Se registraron posibles interacciones medicamentosas en 10 pacientes (16.7%) y necesidad de ajuste de dosis en un caso (1.7%). Asimismo, 34 pacientes (56.7%) presentaron más de una comorbilidad considerada como factor de riesgo para COVID-19 grave.

Finalmente, estos casos fueron presentados ante el Comité Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia, en el que se determinó que los desenlaces fatales asociados a estos casos estuvieron relacionados principalmente con la gravedad del estado clínico de los pacientes, su alta carga de morbilidad y en algunos casos, con la administración del tratamiento fuera del periodo recomendado para obtener su mayor beneficio terapéutico. Asimismo no hay una asociación causal entre el medicamento y el evento con desenlace fatal.

Tabla 4. Patrones de uso del Nirmatrelvir/Ritonavir identificados en los casos de defunción

Patrones de uso		Edad (años)		18-44		45-64		65-75		>75		Total	%
		Sexo		F	M	F	M	F	M	F	M		
Saturación al inicio del tratamiento	SpO ₂ < 90% o O ₂ suplementario			1	1	4	2	6	6	4	14	38	63.3
	SpO ₂ > 90%			0	0	2	3	1	3	1	3	13	21.7
	No reportado			1	1	1	0	1	0	0	5	9	15.0
Inicio del tratamiento posterior al inicio de síntomas	Tratamiento posterior a 5 días de inicio de sintomatología			0	0	3	1	3	3	2	6	18	30.0
	Tratamiento dentro de los 5 días de inicio de sintomatología			1	2	4	4	5	6	3	16	41	68.3
	No reportado			1	0	0	0	0	0	0	0	1	1.7
Factores de riesgo para desarrollar COVID-19 grave	> 1 comorbilidad			1	1	4	3	6	6	3	10	34	56.7
	Comorbilidades negadas			0	0	1	0	0	0	1	5	7	11.7
Necesidad de ajuste de dosis				0	0	1	0	0	0	0	0	1	1.7
Interacciones medicamentosas				0	0	2	1	1	0	0	6	10	16.7

Nota: Los porcentajes se calcularon con respecto al total de casos evaluados (N=60). La saturación de oxígeno periférico (SpO₂) y el requerimiento de oxígeno suplementario corresponden a la condición clínica documentada al inicio del tratamiento. El inicio del tratamiento se clasificó conforme al tiempo transcurrido desde el comienzo de los síntomas. La categoría ">1 comorbilidad" incluye pacientes con dos o más comorbilidades registradas; "comorbilidades negadas" corresponde a los casos en que no se documentaron comorbilidades en la información clínica disponible. Las interacciones medicamentosas y la necesidad de ajuste de dosis se registraron con base en la información clínica y farmacoterapéutica disponible para cada caso. F: femenino; M: masculino; SpO₂: saturación de oxígeno periférico; O₂: oxígeno suplementario.

5. Discusión

El programa de vigilancia centinela implementado durante el uso de emergencia de Nirmatrelvir/Ritonavir incorporó tres metodologías complementarias de vigilancia: vigilancia centinela, vigilancia estimulada en unidades médicas no centinela y vigilancia pasiva mediante reportes voluntarios. Entre agosto de 2022 y julio de 2024, se identificaron 2,273 pacientes con al menos un evento adverso, de los cuales 656 fueron detectados mediante vigilancia centinela, 1,216 mediante vigilancia estimulada y 401 mediante vigilancia pasiva. La interpretación de las frecuencias debe realizarse de manera estratificada, ya que la vigilancia centinela incluyó a todos los pacientes expuestos al medicamento, mientras que la vigilancia estimulada y la vigilancia pasiva incluyeron únicamente pacientes con al menos un evento adverso identificado.

La distribución demográfica mostró predominio de pacientes de sexo femenino en las tres metodologías, con proporciones de 57.8% en vigilancia centinela, 67.4% en vigilancia estimulada y 66.8% en vigilancia pasiva. Estas proporciones fueron superiores al 53.7% de mujeres reportado entre los casos confirmados de COVID-19 en México (33). Sin embargo, la población incluida en el programa correspondió a pacientes tratados con Nirmatrelvir/Ritonavir bajo criterios de priorización establecidos a nivel nacional (18). La distribución por sexo fue similar a la descrita en estudios realizados en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán y en el Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán, donde las mujeres representaron 62.5% y 60.0% de las poblaciones evaluadas, respectivamente (34, 35).

El grupo de 45 a 64 años concentró la mayor proporción de participantes del programa, con 43.0%. Esta distribución difiere de la reportada en el Informe Integral de COVID-19 en México, en el que la mediana de edad de los casos confirmados fue de 39 años y los grupos de 25 a 39 años concentraron una mayor proporción de casos (33). Esta diferencia puede relacionarse con el perfil de pacientes priorizados para recibir Nirmatrelvir/Ritonavir, dado que la edad y la presencia de condiciones clínicas preexistentes fueron elementos relevantes en los criterios de uso de emergencia (18).

La información sobre comorbilidades estuvo disponible únicamente en la vigilancia centinela. Entre los 1,357 pacientes expuestos incluidos en esta modalidad, se documentó al menos una condición preexistente en 64%; las condiciones metabólicas fueron las más frecuentes, con 21%, seguidas de enfermedades pulmonares, con 6%, e inmunodeficiencias, con 4%. La información sobre comorbilidades no fue reportada en 36% de los pacientes. La frecuencia general de factores de riesgo fue comparable con la descrita en el Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán, donde 58.5% de los pacientes presentó condiciones como hipertensión, diabetes tipo 2, obesidad, asma o inmunosupresión (35). En contraste, el estudio realizado en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán incluyó una población con mayor carga clínica, con al menos una comorbilidad en 97.8% de los pacientes, hipertensión en 43.7% y diabetes en 26.0% (34). Estas diferencias podrían estar relacionadas con el nivel de atención, las características de la población atendida y los criterios de selección utilizados en cada estudio.

Los estudios internacionales también han descrito una carga importante de comorbilidades entre los pacientes tratados con Nirmatrelvir/Ritonavir. En California, se reportaron frecuencias elevadas de hiperlipidemia y obesidad u obesidad mórbida, seguidas de hipertensión y enfermedad cardiovascular; en Israel, las condiciones más frecuentes fueron obesidad, hipertensión, diabetes y tabaquismo (36). Asimismo, estudios realizados en Grecia y Colorado identificaron enfermedades cardiovasculares, pulmonares, hipertensión y diabetes entre las condiciones predominantes de los pacientes tratados (37, 38). Estas observaciones son congruentes con el uso preferencial del antiviral en personas con mayor riesgo de progresión a COVID-19 grave.

La disgeusia fue el evento adverso más frecuentemente identificado en las tres estrategias de vigilancia, con frecuencias relativas de 41.0% en vigilancia centinela, 67.19% en vigilancia estimulada y 70.82% en vigilancia pasiva. La diarrea fue el segundo evento predominante, con frecuencias de 11.6%, 20.97% y 16.96%, respectivamente. También se identificaron náuseas, cefalea y vómitos, principalmente mediante vigilancia centinela y vigilancia estimulada. Este patrón fue consistente, de manera general, con los eventos adversos descritos en el ensayo clínico EPIC-HR y en la información para prescribir del producto, donde la disgeusia y la diarrea se encuentran entre las reacciones adversas más reportadas (8, 31).

Los resultados también fueron comparables con los observados en el estudio realizado en Yucatán, en el que la disgeusia fue la reacción adversa más frecuentemente identificada, con una proporción de 78.5%. En ambos análisis, los trastornos del sistema nervioso y los gastrointestinales concentraron los principales eventos reportados (35).

La vigilancia estimulada permitió documentar una mayor diversidad de términos preferentes poco frecuentes y raros. Entre los eventos de interés clínico se identificaron reacción anafiláctica, edema de la lengua, disnea, hipotensión, hematemesis, edema faríngeo e ictericia.

La variabilidad observada entre el programa y otros estudios también se ha documentado en estudios de vida real y bases de farmacovigilancia. En Grecia, 5.4% de los pacientes reportó al menos un evento adverso, mientras que en Italia esta proporción fue de 16.2%; en ambos estudios, la disgeusia y los eventos gastrointestinales se encontraron entre los más frecuentes (47). En un estudio estadounidense con seguimiento telefónico, 85% de los participantes reportó al menos un evento adverso, principalmente disgeusia, diarrea y cefalea (39). De manera similar, los análisis de farmacovigilancia en FAERS, EudraVigilance y Francia identificaron predominio de eventos no graves, trastornos del sistema nervioso, eventos gastrointestinales e interacciones medicamentosas, aunque la distribución específica de los eventos varió entre las fuentes (40-42).

En FAERS, el rebote de la enfermedad se notificó con mayor frecuencia que la disgeusia, seguido de diarrea, náuseas y fatiga; este patrón difiere del observado en el programa, donde la disgeusia fue el evento predominante (40). En Francia, las interacciones medicamentosas representaron una proporción relevante de los reportes, particularmente en pacientes tratados con inmunosupresores como tacrolimus (38).

Además de los factores metodológicos y clínicos, la variabilidad farmacocinética y farmacogenómica podría constituir una explicación adicional para las diferencias entre poblaciones. Nirmatrelvir se administra en combinación con Ritonavir, un inhibidor potente de CYP3A que incrementa la exposición

a Nirmatrelvir y puede modificar la exposición a medicamentos concomitantes (13). Estudios previos han documentado variabilidad en genes relacionados con CYP3A4 en población mexicana, incluida la variante CYP3A4*1G, asociada con diferencias en la actividad metabólica de esta enzima (43). En este contexto, la coexistencia de variabilidad genética, comorbilidades y polifarmacia podría contribuir a diferencias interindividuales en la tolerabilidad y en la presentación de eventos adversos (43).

En conjunto, los hallazgos del programa muestran que los eventos adversos con más frecuencia identificada en población mexicana correspondieron a disgeusia y trastornos gastrointestinales, en concordancia con los ensayos clínicos, la información para prescribir y los estudios observacionales nacionales e internacionales (8, 31, 35, 37, 38, 40-42). Las diferencias en las frecuencias relativas de los eventos adversos identificados en el programa de vigilancia centinela se podría explicar al menos parcialmente por la interacción entre factores genéticos y farmacológicos. Asimismo, la heterogeneidad genética asociada a la ancestría indígena en México podría contribuir a una variabilidad regional en la susceptibilidad a estos efectos (43).

Adicionalmente, no se pueden descartar otros factores de confusión que influyan en la mayor frecuencia de eventos adversos observada, como las diferencias en la metodología de recolección de datos, la intensidad de la vigilancia o la percepción y reporte de los pacientes.

El análisis del perfil de los pacientes con desenlace fatal bajo el tratamiento con Nirmatrelvir/Ritonavir en México evidencia una estrecha concordancia con lo reportado a nivel internacional respecto a los factores de riesgo asociados a mortalidad en pacientes tratados con Nirmatrelvir/Ritonavir. En el contexto nacional, la mortalidad se concentró predominantemente en adultos mayores, con un 73.3% de los casos en personas de 65 años o más y una mayor proporción en hombres (63.4%). Asimismo, el 88.3 % de los pacientes fallecidos presentaba al menos una comorbilidad, destacando la hipertensión arterial sistémica (71.7%) y la diabetes tipo 2 (53.3%), seguidas de otras condiciones como cáncer activo, EPOC y enfermedad renal crónica. Adicionalmente, la elevada complejidad clínica observada, con un 35% de pacientes con dos comorbilidades y un 20% con tres, pone de manifiesto un estado de alta carga de morbilidad que influyó en el beneficio clínico del antiviral.

En cuanto a los patrones de uso que se identificaron son consistentes con el uso fuera de indicación y con condiciones clínicas avanzadas al momento del inicio del tratamiento. En particular, el 63.3% de los pacientes inició el tratamiento en etapas tardías de la enfermedad, con compromiso respiratorio (saturación de oxígeno <90% o requerimiento de oxígeno suplementario), mientras que en el 30% de los casos la administración ocurrió después de los primeros cinco días desde el inicio de los síntomas, fuera de la ventana terapéutica óptima. Estos hallazgos son congruentes con la evidencia que indica que la eficacia del fármaco depende críticamente de su administración temprana (44). Por otro lado, en aquellos pacientes que recibieron el tratamiento conforme a la indicación aprobada, la mortalidad se asoció principalmente a la gravedad de las enfermedades de base y a la evolución natural de la infección en poblaciones de muy alto riesgo.

A nivel internacional, los datos refuerzan estos hallazgos, mostrando que las defunciones asociadas al uso de Nirmatrelvir/Ritonavir no se atribuyen directamente a la toxicidad del fármaco, sino a factores inherentes al paciente. En Francia, se reportaron 10 muertes en el sistema de farmacovigilancia, algu-

nas relacionadas con la progresión de la COVID-19 y otras con complicaciones no directamente atribuibles al antiviral, como eventos cerebrovasculares isquémicos o choque hemorrágico en contextos de polifarmacia (40). De manera similar, en Estados Unidos, estudios en vida real en sistemas de salud de California documentaron una tasa de mortalidad menor al 1% en pacientes tratados, concentrada en individuos de edad avanzada con múltiples comorbilidades, atribuyéndose los decesos a las enfermedades subyacentes (45). En Hong Kong, durante la ola de Ómicron, se reportaron tasas de mortalidad de aproximadamente 1.5% y 1.8% en cohortes hospitalarias tratadas, evidenciando que el riesgo residual de muerte persiste en pacientes con compromiso inmunológico o enfermedades graves (46).

Finalmente, al comparar la incidencia global de mortalidad, se observa que las tasas internacionales oscilan entre 0.1% y 3.6%, mientras que en el sector público de México se reportó una incidencia de 0.08%, lo que sugiere que las defunciones asociadas al uso de este antiviral son eventos poco frecuentes (33,40,45). En conjunto, estos resultados sugieren que, tanto en México como a nivel internacional, la mortalidad en pacientes tratados con Nirmatrelvir/Ritonavir esta relacionada principalmente por la edad avanzada, la carga de comorbilidades y el momento de inicio del tratamiento, más que por un efecto directo del fármaco.

6. Conclusiones

Los resultados del programa de vigilancia centinela confirman que el perfil de seguridad de Nirmatrelvir/Ritonavir es consistente con el descrito durante su desarrollo clínico. La mayoría de los eventos adversos observados fueron no graves y correspondieron principalmente a disgeusia y trastornos gastrointestinales como diarrea, náuseas y vómitos, eventos conocidos y esperados para este medicamento. En conjunto, la evidencia obtenida respalda que el balance beneficio-riesgo continúa siendo favorable para su uso en pacientes que cumplen con las indicaciones terapéuticas establecidas. En comparación con la información disponible a nivel internacional, la población mexicana presentó una mayor frecuencia de reacciones adversas. Este comportamiento probablemente refleja las características propias de la población atendida, incluyendo una elevada carga de comorbilidades, la administración concomitante de otros medicamentos y la posible influencia de factores farmacogenéticos, lo que pone de manifiesto la importancia de generar evidencia de seguridad en condiciones reales de uso para cada contexto poblacional.

El análisis de los casos referentes a errores de medicación y usos fuera de indicación, presentados ante el CONAFyT, determinó que los desenlaces fatales asociados a estos casos estuvieron relacionados principalmente con la gravedad del estado clínico de los pacientes, su alta carga de morbilidad y en algunos casos, con la administración del tratamiento fuera del periodo recomendado para obtener su mayor beneficio terapéutico. Asimismo no se identificó una relación causal atribuible al medicamento.

Finalmente, este programa representa una de las primeras experiencias de farmacovigilancia activa en México implementadas a escala nacional para un producto autorizado de uso de emergencia. La experiencia adquirida no solo permitió fortalecer el conocimiento sobre la seguridad de Nirmatrelvir/Ritonavir en la población mexicana, sino que también estableció un modelo metodológico y operativo que podrá servir como referencia para la implementación de futuros programas de farmacovigilancia activa cuando las necesidades regulatorias y de salud pública así lo requieran.

7. Referencias

1. Sharma, A., Ahmad Farouk, I., & Lal, S. K. (2021). COVID-19: A review on the novel Coronavirus disease evolution, transmission, detection, control and prevention. *Viruses*, 13(2), 202. <https://doi.org/10.3390/v13020202>
2. Ponce-de-León, A., Dolores Niembro-Ortega, M., & González-Lara, M. F. (2021). Covid-19: What's next? *Revista de Investigacion Clinica; Organo Del Hospital de Enfermedades de La Nutricion*, 73(5), 329–334. <https://doi.org/10.24875/RIC.21000362>
3. Ascencio-Montiel, I. de J., Ovalle-Luna, O. D., Rascón-Pacheco, R. A., Borja-Aburto, V. H., & Chowell, G. (2022). Comparative epidemiology of five waves of COVID-19 in Mexico, March 2020-August 2022. *BMC Infectious Diseases*, 22(1), 813. <https://doi.org/10.1186/s12879-022-07800-w>
4. Guzmán Valdivia Gómez, G., Domínguez González, A. D., Álvarez Rodríguez, S., & Meneses Ruiz, D. M. (2020). COVID-19: fisiopatología y propuestas terapéuticas en investigación clínica. *Revista del Centro de Investigación de la Universidad la Salle*, 14(53), 133–158. <https://doi.org/10.26457/recein.v14i53.2688>
5. Parasher, A. (2021). COVID-19: Current understanding of its Pathophysiology, Clinical presentation and Treatment. *Postgraduate Medical Journal*, 97(1147), 312–320. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-138577>
6. Fernández-Rojas, M. A., Luna-Ruiz Esparza, M. A., Campos-Romero, A., Calva-Espinosa, D. Y., Moreno-Camacho, J. L., Langle-Martínez, A. P., García-Gil, A., Solís-González, C. J., Canizalez-Román, A., León-Sicairos, N., & Alcántar-Fernández, J. (2021). Epidemiology of COVID-19 in Mexico: Symptomatic profiles and presymptomatic people. *International Journal of Infectious Diseases: IJID: Official Publication of the International Society for Infectious Diseases*, 104, 572–579. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.12.086>
7. Guía clínica para el tratamiento de la COVID-19 en México (2021). (S/f). Gob.mx. Recuperado el 5 de febrero de 2026, de: https://educacionensalud.imss.gob.mx/ces_wp/wp-content/uploads/2021/09/ALPA1-GuiaTx_COVID19_Consenso.pdf
8. Hammond, J., Leister-Tebbe, H., Gardner, A., Abreu, P., Bao, W., Wisemandle, W., Baniecki, M., Hendrick, V. M., Damle, B., Simón-Campos, A., Pypstra, R., Rusnak, J. M., & EPIC-HR Investigators. (2022). Oral nirmatrelvir for high-risk, nonhospitalized adults with Covid-19. *The New England Journal of Medicine*, 386(15), 1397–1408. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2118542>
9. Wong, C. K. H., Lau, K. T. K., Chung, M. S. H., Au, I. C. H., Cheung, K. W., Lau, E. H. Y., Daoud, Y., Cowling, B. J., & Leung, G. M. (2024). Nirmatrelvir/Ritonavir use in pregnant women with SARS-CoV-2 Omicron infection: a target trial emulation. *Nature Medicine*, 30(1), 112–116. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02674-0>

10. Bello-Chavolla, O. Y., Antonio-Villa, N. E., Valdés-Ferrer, S. I., Fermín-Martínez, C. A., Fernández-Chirino, L., Vargas-Vázquez, A., Ramírez-García, D., Mancilla-Galindo, J., Kammar-García, A., Ávila-Funes, J. A., Zúñiga-Gil, C. H., García-Grimshaw, M., Ceballos-Liceaga, S. E., Carbajal-Sandoval, G., Montes-González, J. A., Zaragoza-Jiménez, C. A., García-Rodríguez, G., Cortés-Alcalá, R., Reyes-Terán, G., ... Gutiérrez-Robledo, L. M. (2023). Effectiveness of a nationwide COVID-19 vaccination program in Mexico against symptomatic COVID-19, hospitalizations, and death: a retrospective analysis of national surveillance data. *International Journal of Infectious Diseases: IJID: Official Publication of the International Society for Infectious Diseases*, 129, 188–196. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2023.01.040>
11. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios COFEPRIS. (14 enero 2022). Segundo tratamiento oral para COVID-19 autorizado para uso de emergencia controlada <https://www.gob.mx/cofepris/es/articulos/segundo-tratamiento-oral-para-covid-19-autorizado-para-uso-de-emergencia-controlada?idiom=es>
12. Navitha Reddy, G., Jogvanshi, A., Naikwadi, S., & Sonti, R. (2023). Nirmatrelvir and ritonavir combination: an antiviral therapy for COVID-19. *Expert review of anti-infective therapy*, 21(9), 943–955. <https://doi.org/10.1080/14787210.2023.2241638>
13. World Health Organization (WHO). Emergency Use Listing Procedure and Emergency Use Authorization. Ginebra, 2020.
14. Najjar-Debbiny R, Gronich N, Weber G, et al. Effectiveness of Paxlovid in Reducing Severe Coronavirus Disease 2019 and Mortality in High-Risk Patients. *Clin Infect Dis*. Feb 8 2023; 76 (3):e342-e349. doi:10.1093/cid/ciac443
15. McDonald EG, Lee TC. Nirmatrelvir-ritonavir for COVID-19. *Cmaj*. Feb 14 2022; 194 (6):E218. doi:10.1503/cmaj.220081
16. Mahase E. Covid-19: Pfizer's paxlovid is 89% effective in patients at risk of serious illness, company reports. *BMJ*. 2021; 375:n2713. doi:10.1136/bmj.n2713
17. Chan, G. C. K., Lui, G. C. Y., Wong, C. N. S., Yip, S. S. T., Li, T. C. M., Cheung, C. S. K., Sze, R. K. H., Szeto, C. C., & Chow, K. M. (2023). Safety profile and clinical and virological outcomes of nirmatrelvir-ritonavir treatment in patients with advanced chronic kidney disease and Coronavirus disease 2019. *Clinical Infectious Diseases*, 77(10), 1406–1412. <https://doi.org/10.1093/cid/ciad371>
18. SSA, CENAPRECE. Lineamiento operativo en el uso de emergencia de Paxlovid® (Nirmatrelvir/ Ritonavir) en grupos de riesgo para COVID-19, en México 2022-2023. Actualización 16 enero 2023.
19. Leslie WD, Schousboe JT. Pharmacovigilance in the Real World. *Ann Intern Med*. 2019:201-202. vol. 3.
20. Moses C, Celi LA, Marshall J. Pharmacovigilance: an active surveillance system to proactively identify risks for adverse events. *Popul Health Manag*. Jun 2013; 16(3):147-9. doi:10.1089/pop.2012.0100
21. Medicine Io. Adverse Drug Event Reporting: The Roles of Consumers and Health-Care Professionals: Workshop Summary. Drazen JM, Rainey J, Begg H, Butler AS, editors. Washington, DC: The

- National Academies Press; 2007. 82 p.
22. Wang, H. M, P. V., Figueras, A., & Bieliaieva, K. Why is the Safety of Medicines Important for Resilient Health Systems? A Synthesis Report. World Bank Publications; 2023.
 23. Ali M Tawfiq, N., & Hassan, S. (s/f). Post marketing surveillance of suspected adverse drug reactions through spontaneous reporting: current status, challenges and the future. (2020) Muaed Alomar.
 24. Armijo JA, González M. Estudios de seguridad de medicamentos: Métodos para detectar reacciones adversas y valoración de la relación causa-efecto. In: Farmaindustria C, editor. El ensayo clínico en España. Madrid2001. p. 161-90.
 25. Meyboom RHB, Egberts ACG, Edwards IR, Hekster YA, de Koning FHP, Gribnau FWJ. Principles of Signal Detection in Pharmacovigilance. Drug Safety. 1997; 16(6):355-65.
 26. World Health O. Protocol template to be used as template for observational study protocols: cohort event monitoring (CEM) for safety signal detection after vaccination with COVID-19 vaccines. Geneva: World Health Organization; 2021 2021.
 27. Guzmán Valdivia Gómez, G., Domínguez González, A. D., Álvarez Rodríguez, S., & Meneses Ruiz, D. M. (2020). COVID-19: fisiopatología y propuestas terapéuticas en investigación clínica. Revista del Centro de Investigación de la Universidad la Salle, 14(53), 133-158. <https://doi.org/10.26457/recein.v14i53.2688>
 28. COFEPRIS. (19 de julio de 2017). MODIFICACIÓN a la Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia. https://www.dof.gob.mx/normasOficiales/8356/salud14_C/salud14_C.html
 29. Rubio, A. G. (s/f). ¿Qué es MedDRA? Meddra.org. Recuperado el 6 de marzo de 2026, de https://admin.meddra.org/sites/default/files/page/documents_insert/Qu%C3%A9%20es%20MedDRA%20-%20JIS%20Go%20Live%202021.pdf
 30. Consenso Interinstitucional. Guía clínica para el tratamiento de la COVID-19 en México. México2022.
 31. Food and Drug Administration F. Fact Sheet for Health Care Providers: Emergency Use Authorization for Paxlovid. EUA 2021.
 32. CIOMS Working Groups III and V. Guidelines for Preparing Core Clinical-Safety Information on Drugs. Geneva1999.
 33. SSA. Informe Integral de COVID-19 en México. Numero Unico. México Julio 2024. Recuperado el 01 abril 2026 https://epidemiologia.salud.gob.mx/gobmx/salud/documentos/covid19/Info-01-24-Int_COVID19.pdf&ved=2ahUKEwjXtJO3mc2TAxW9OkQIHYhaNa8QFnoECBgQAQ&usg=AOvVaw3F4b4M0F40XohHfna9ZCPq
 34. Rajme-López S, Martinez-Guerra BA, Román-Montes CM, Tamez-Torres KM, Tello-Mercado AC, Tello-Ponce KM, Segura-Ortíz Z, López-Aguirre A, Gutiérrez-Mazariegos ODR, Lazcano-Delgadillo O,

- Nares-López R, González-Lara MF, Kershenobich-Stalnikowitz D, Sifuentes-Osornio J, Ponce-de-León A, Ruíz-Palacios GM. Nirmatrelvir/Ritonavir and remdesivir against symptomatic treatment in high-risk COVID-19 outpatients to prevent hospitalization or death during the Omicron era: a propensity score-matched study. *Ther Adv Infect Dis*. 2024 Mar 26;11:20499361241236582. doi: 10.1177/20499361241236582. PMID: 38545451; PMCID: PMC10966993.
35. Chan-Canche, Belem Arieth, Arcos-Díaz, Abraham, Argaez-Ojeda, Kyra Angélica, Torres-Erazo, Darwin Stalin, Marín-Alvarado, Carmen Patricia, & Bonnabel-Becerra, Gustavo. (2024). Perfil de seguridad de Paxlovid® contra SARS-CoV2 en pacientes de un hospital en México. *Ars Pharmaceutica* (Internet), 65(4), 295-306. Epub 22 de enero de 2025. <https://dx.doi.org/10.30827/ars.v65i4.30863>
 36. Arbel R, Wolff Sagy Y, Hoshen M, Battat E, Lavie G, Sergienko R, Friger M, Waxman JG, Dagan N, Balicer R, Ben-Shlomo Y, Peretz A, Yaron S, Serby D, Hammerman A, Netzer D. Nirmatrelvir Use and Severe Covid-19 Outcomes during the Omicron Surge. *N Engl J Med*. 2022 Sep 1;387(9):790-798. doi: 10.1056/NEJMoa2204919. Epub 2022 Aug 24. PMID: 36001529; PMCID: PMC9454652.
 37. Aggarwal NR, Molina KC, Beaty LE, Bennett TD, Carlson NE, Mayer DA, Peers JL, Russell S, Wynia MK, Ginde AA. Real-world use of nirmatrelvir-ritonavir in outpatients with COVID-19 during the era of omicron variants including BA.4 and BA.5 in Colorado, USA: a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2023 Jun; 23(6):696-705. doi: 10.1016/S1473-3099(23)00011-7. Epub 2023 Feb 10. PMID: 36780912; PMCID: PMC10014040.
 38. Bihan K, Lipszyc L, Lemaitre F, Dautriche A, Fédrizzi S, Atzenhoffer M, Vitores A, Page A, Lebrun-Vignes B. Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid®): French pharmacovigilance survey 2022. *Thérapie*. 2023 Sep-Oct; 78(5):531-547. doi: 10.1016/j.therap.2023.03.001. Epub 2023 Mar 7. PMID: 37012153; PMCID: PMC9990891.
 39. Lin CY, Cassidy AG, Li L, Prah MK, Golan Y, Gaw SL. Nirmatrelvir-Ritonavir (Paxlovid) for Mild Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Pregnancy and Lactation. *Obstet Gynecol*. 2023 May 1; 141(5):957-960. doi: 10.1097/AOG.0000000000005152. Epub 2023 Mar 15. PMID: 36928334; PMCID: PMC10147578.
 40. Li M, Zhang QS, Liu XL, Wang HL, Liu W. Adverse Events Associated with Nirmatrelvir/Ritonavir: A Pharmacovigilance Analysis Based on FAERS. *Pharmaceuticals* (Basel). 2022 Nov 24;15(12):1455. doi: 10.3390/ph15121455. PMID: 36558906; PMCID: PMC9786063.
 41. Pacnejer, A.-M.; Negru, M.C.; Arseniu, A.M.; Trandafirescu, C.; Oancea, C.; Gligor, F.G.; Morgovan, C.; Butuca, A.; Dehelean, C.A. Comparative Analysis of Neuropsychiatric Adverse Reactions Associated with Remdesivir and Nirmatrelvir/Ritonavir in COVID-19 Treatment: Insights from EudraVigilance Data. *J. Clin. Med.* 2025, 14, 1886. <https://doi.org/10.3390/jcm14061886>
 42. Akinosoglou K, Schinas G, Gogos C. Oral Antiviral Treatment for COVID-19: A Comprehensive Review on Nirmatrelvir/Ritonavir. *Viruses*. 2022 Nov 17; 14(11):2540. doi: 10.3390/v14112540. PMID: 36423149; PMCID: PMC9696049.
 43. Barberena-Jonas C, Medina-Muñoz SG, Cedillo-Castelán V, Sepúlveda-Morales T, Gonzaga-Jáuregui C; ENSA Genomics Consortium; García-García L, Ioannidis AG, Moreno-Estrada A. Clinical genetic

- variation across Hispanic populations in the Mexican Biobank. *Nat Med*. 2026 Feb;32(2):725-735. doi: 10.1038/s41591-025-04100-z. Epub 2026 Jan 21. PMID: 41566040; PMCID: PMC12920135.44.
- Pesko B, Deng A, Chan JD, Neme S, Dhanireddy S, Jain R. Safety and Tolerability of Paxlovid (Nirmatrelvir/Ritonavir) in High-risk Patients. *Clin Infect Dis*. 2022 Nov 30; 75(11):2049-2050. doi: 10.1093/cid/ciac588. PMID: 35869852.
45. Lewnard JA, McLaughlin JM, Malden D, Hong V, Puzniak L, Ackerson BK, Lewin BJ, Kim JS, Shaw SF, Takhar H, Jodar L, Tartof SY. Effectiveness of nirmatrelvir-ritonavir against hospital admission or death: a cohort study in a large US healthcare system. *medRxiv* [Preprint]. 2023 Jan 10:2022.10.02.22280623. doi: 10.1101/2022.10.02.22280623. Update in: *Lancet Infect Dis*. 2023 Jul; 23(7):806-815. doi: 10.1016/S1473-3099(23)00118-4. PMID: 36238720; PMCID: PMC9558444.
46. Wong CKH, Au ICH, Lau KTK, Lau EHY, Cowling BJ, Leung GM. Real-world effectiveness of early molnupiravir or nirmatrelvir-ritonavir in hospitalised patients with COVID-19 without supplemental oxygen requirement on admission during Hong Kong's omicron BA.2 wave: a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2022 Dec; 22(12):1681-1693. doi: 10.1016/S1473-3099(22)00507-2. Epub 2022 Aug 24. Erratum in: *Lancet Infect Dis*. 2024 Feb; 24(2):e83. doi: 10.1016/S1473-3099(23)00755-7. PMID: 36029795; PMCID: PMC9401976.
47. Paraskevis D, Gkova M, Mellou K, Gerolymatos G, Psalida N, Gkolfinopoulou K, Kostaki EG, Loukides S, Kotanidou A, Skoutelis A, Thiraios E, Saroglou G, Zografopoulos D, Filippou D, Mossialos E, Zaoutis T, Gaga M, Tsiodras S, Antoniadou A. Real-world Effectiveness of Molnupiravir and Nirmatrelvir/Ritonavir as Treatments for COVID-19 in Patients at High Risk. *J Infect Dis*. 2023 Dec 20;228(12):1667-1674. doi: 10.1093/infdis/jiad324. PMID: 37565522; PMCID: PMC10733724.

8. Anexo 1

Tabla consolidada de las frecuencias relativas de los eventos adversos notificados mediante las tres metodologías empleadas en el programa de vigilancia centinela.

Muy frecuente >10 %

SOC	PT	Vigilancia centinela					Vigilancia estimulada					Vigilancia pasiva		
		No graves	Graves	NR	Total	Frec r (%)	No graves	Graves	NR	Total	Frec r (%)	No graves	Total	Frec r (%)
Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia	523	2	27	552	41.0	716	1	100	817	67.2	284	284	70.8
	Cefalea	0	0	0	0	0.0	123	0	16	139	11.4	29	29	7.2
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	148	3	5	156	11.6	232	0	23	255	21.0	68	68	17.0
	Vómitos	0	0	0	0	0.0	0	0	0	0	0.0	0	0	0.0

Frecuente ≥ 1% y < 10%

Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Apetito disminuido	15	0	0	15	1.1	0	0	0	0	0.0	0	0	0.0
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	47	0	2	49	3.6	0	0	0	0	0.0	0	0	0.0
	Mareo	22	0	0	22	1.6	35	0	2	37	3.0	0	0	0.0
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	60	1	1	62	4.6	93	1	27	121	10.0	0	0	0.0
	Vómitos	0	0	0	0	0.0	47	0	4	51	4.2	22	22	5.5
	Dolor abdominal	0	0	0	0	0.0	34	0	1	35	2.9	0	0	0.0
	Boca seca	24	0	0	24	1.8	0	0	0	0	0.0	0	0	0.0
	Dolor en la zona superior del abdomen	0	0	0	0	0.0	23	0	6	29	2.4	0	0	0.0
	Dispepsia	0	0	0	0	0.0	19	0	0	19	1.6	0	0	0.0
	Molestia abdominal	17	0	0	17	1.3	0	0	0	0	0.0	0	0	0.0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia	19	0	0	19	1.4	0	0	0	0	0.0	0	0	0.0
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	15	0	0	15	1.1	0	0	0	0	0.0	0	0	0.0
Trastornos vasculares	Hipertensión	15	1	0	16	1.2	0	0	0	0	0.0	0	0	0.0

SOC	PT	Vigilancia centinela					Vigilancia estimulada					Vigilancia pasiva		
		No graves	Graves	NR	Total	Frec r (%)	No graves	Graves	NR	Total	Frec r (%)	No graves	Total	Frec r (%)
Poco frecuente ≥ 0.1% y < 1%														
Infecciones e infestaciones	COVID-19	0	0	0	0	0.0	0	0	2	2	0.2	0	0	0.0
Trastornos cardiacos	Palpitaciones	0	0	0	0	0.0	2	0	1	3	0.3	0	0	0.0
	Taquicardia	0	0	0	0	0.0	3	1	2	6	0.5	0	0	0.0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Eritema	0	0	0	0	0.0	4	0	0	4	0.3	0	0	0.0
	Erupción	0	0	0	0	0.0	3	0	0	3	0.3	0	0	0.0
	Hiperhidrosis	0	0	0	0	0.0	1	0	1	2	0.2	0	0	0.0
	Prurito	3	1	0	4	0.3	6	0	0	6	0.5	0	0	0.0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Apetito disminuido	0	0	0	0	0.0	4	0	0	4	0.3	0	0	0.0
	Acúfenos	0	0	0	0	0.0	1	0	1	2	0.2	0	0	0.0
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo	4	0	0	4	0.3	5	0	1	6	0.5	0	0	0.0
Trastornos del sistema inmunológico Trastornos del sistema nervioso	Reacción anafiláctica	0	0	0	0	0.0	2	0	2	4	0.3	0	0	0.0
	Ageusia	0	0	0	0	0.0	2	0	0	2	0.2	0	0	0.0
	Hipogeusia	8	0	0	8	0.6	0	0	0	0	0.0	0	0	0.0
	Parestesia	3	0	0	3	0.2	1	0	2	3	0.3	0	0	0.0
	Somnolencia	4	0	0	4	0.3	9	0	0	9	0.7	0	0	0.0
	Temblor	0	0	0	0	0.0	2	0	1	3	0.3	0	0	0.0
	Trastorno del gusto	0	0	0	0	0.0	4	0	0	4	0.3	0	0	0.0
Trastornos gastrointestinales	Boca seca	0	0	0	0	0.0	6	0	0	6	0.5	0	0	0.0
	Disfagia	0	0	0	0	0.0	2	0	0	2	0.2	0	0	0.0
	Dispepsia	12	1	0	13	1.0	0	0	0	0	0.0	0	0	0.0
	Distensión abdominal	5	1	0	6	0.4	8	0	1	9	0.7	0	0	0.0
	Dolor abdominal	9	0	1	10	0.7	0	0	0	0	0.0	0	0	0.0
	Dolor en la zona superior del abdomen	8	3	0	11	0.8	0	0	0	0	0.0	0	0	0.0
Trastornos gastrointestinales	Edema de la lengua	0	0	0	0	0.0	2	0	0	2	0.2	0	0	0.0
	Enfermedad por reflujo gastroesofágico	0	0	0	0	0.0	3	0	0	3	0.3	0	0	0.0
	Estreñimiento	5	0	0	5	0.4	6	0	0	6	0.5	0	0	0.0
	Gastritis	4	0	0	4	0.3	7	0	3	10	0.8	0	0	0.0
	Heces blandas	6	0	0	6	0.4	2	0	0	2	0.2	0	0	0.0
	Hipersecreción salival	0	0	0	0	0.0	2	0	0	2	0.2	0	0	0.0
	Molestia abdominal	0	0	0	0	0.0	4	0	0	4	0.3	0	0	0.0
	Vómitos	11	1	0	12	0.9	0	0	0	0	0.0	0	0	0.0

SOC	PT	Vigilancia centinela					Vigilancia estimulada					Vigilancia pasiva		
		No graves	Graves	NR	Total	Frec r (%)	No graves	Graves	NR	Total	Frec r (%)	No graves	Total	Frec r (%)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia	0	0	0	0	0.0	4	0	0	4	0.3	0	0	0.0
	Dolor torácico	0	0	0	0	0.0	3	1	0	4	0.3	0	0	0.0
	Escalofríos	2	1	0	3	0.2	0	0	0	0	0.0	0	0	0.0
	Fatiga	11	0	0	11	0.8	6	0	0	6	0.5	0	0	0.0
	Malestar	0	0	0	0	0.0	7	0	1	8	0.7	0	0	0.0
	Pirexia	0	0	0	0	0.0	3	0	0	3	0.3	0	0	0.0
	Sed	3	0	0	3	0.2	0	0	0	0	0.0	0	0	0.0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	0	0	0	0	0.0	6	0	0	6	0.5	0	0	0.0
	Dolor de espalda	4	0	0	4	0.3	0	0	0	0	0.0	0	0	0.0
	Mialgia	0	0	0	0	0.0	3	0	0	3	0.3	0	0	0.0
Trastornos psiquiátricos	Ansiedad	5	0	0	5	0.4	2	0	1	3	0.3	0	0	0.0
	Insomnio	0	0	0	0	0.0	2	0	0	2	0.2	0	0	0.0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	0	0	0	0	0.0	1	0	2	3	0.3	0	0	0.0
	Hipo	0	0	0	0	0.0	2	0	0	2	0.2	0	0	0.0
	Tos	0	0	0	0	0.0	5	0	0	5	0.4	0	0	0.0
Trastornos vasculares	Hipertensión	0	0	0	0	0.0	6	0	1	7	0.6	0	0	0.0
	Hipotensión	2	2	3	7	0.5	0	0	0	0	0.0	0	0	0.0
Rara $\geq 0.01\%$ y $<0.1\%$														
Trastornos del sistema nervioso	Anosmia	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0.1	0	0	0.0
	Hipogeusia	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0.1	0	0	0.0
	Hiposmia	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0.1	0	0	0.0
	Hormigueo	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0.1	0	0	0.0
	Mareo postural	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0.1	0	0	0.0
	Molestia de cabeza	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0.1	0	0	0.0
	Parosmia	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0.1	0	0	0.0
Trastornos gastrointestinales	Colitis	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0.1	0	0	0.0
	Disquesia	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0.1	0	0	0.0
	Dolor dental	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0.1	0	0	0.0
Trastornos gastrointestinales	Dolor gastrointestinal	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0.1	0	0	0.0
	Glositis	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0.1	0	0	0.0
	Hematemesis	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0.1	0	0	0.0
	Inflamación gastrointestinal	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0.1	0	0	0.0
	Lengua seca	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0.1	0	0	0.0
	Odinofagia	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0.1	0	0	0.0

SOC	PT	Vigilancia centinela					Vigilancia estimulada					Vigilancia pasiva		
		No graves	Graves	NR	Total	Frec r (%)	No graves	Graves	NR	Total	Frec r (%)	No graves	Total	Frec r (%)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Úlcera anal	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0.1	0	0	0.0
	Escalofríos	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0.1	0	0	0.0
	Hipertermia	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0.1	0	0	0.0
	Molestia en el pecho	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0.1	0	0	0.0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Dermatitis alérgica	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0.1	0	0	0.0
	Dermatosis	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0.1	0	0	0.0
	Hiperpigmentación de la piel	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0.1	0	0	0.0
	Sudores nocturnos	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0.1	0	0	0.0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Urticaria	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0.1	0	0	0.0
	Edema faríngeo	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0.1	0	0	0.0
	Rinorrea	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0.1	0	0	0.0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor de espalda	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0.1	0	0	0.0
	Espasmos musculares	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0.1	0	0	0.0
Trastornos psiquiátricos	Alucinación	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0.1	0	0	0.0
	Delirium tremens	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0.1	0	0	0.0
	Desrealización	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0.1	0	0	0.0
Trastornos vasculares	Palidez	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0.1	0	0	0.0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Intolerancia a alimentación	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0.1	0	0	0.0
	Polidipsia	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0.1	0	0	0.0
Trastornos oculares	Edema palpebral	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0.1	0	0	0.0
	Visión borrosa	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0.1	0	0	0.0
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Hemorragia uterina	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0.1	0	0	0.0
Trastornos hepatobiliares	Ictericia	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0.1	0	0	0.0
Trastornos renales y urinarios	Dolor renal	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0.1	0	0	0.0

Frec r, Frecuencia relativa (%); NR, No reportado; SOC, Sistema de Clasificación de Órganos; PT, Término Preferente



Salud
Secretaría de Salud



COFEPRIS
COMISIÓN FEDERAL PARA LA PROTECCIÓN
CONTRA RIESGOS SANITARIOS