

Uso racional de oseltamivir. Eficacia e impacto junto a la evidencia actual

Rational use of oseltamivir.

Efficacy and impact together with the current evidence

Lorena Pardo^{1,2}, Luciana Robino¹, Martín Notejane², Silvia Koziol², Guillermina Methol³, Gustavo Giachetto⁴

Resumen

En el año 2016, al igual que en el resto del Cono Sur, se observó en Uruguay un incremento en la epidemia de influenza A, lo que generó un aumento en la demanda asistencial y la necesidad de actualizar las recomendaciones sobre prevención y tratamiento de la infección por el virus influenza. En este artículo, el Comité de Farmacología y Terapéutica de la Sociedad Uruguaya de Pediatría realiza una breve actualización de la información disponible con relación al oseltamivir, cuya accesibilidad hay que garantizar y asegurar, promoviendo un uso racional, siendo un medicamento con beneficios escasos, riesgos conocidos y disponibilidad acotada. Se trata de un aporte más al fortalecimiento de la promoción del uso racional de medicamentos en niños y adolescentes.

Summary

During the year 2016, as in other countries of the Southern Cone, an advance in the influenza A epidemic was observed in Uruguay, leading to an increase on the demand of medical care and the need to update medical recommendations on prevention and treatment of influenza infection. In this article, the Committee of Pharmacology and Therapeutics of the Uruguayan Pediatrics Society makes a brief update of the information available related to oseltamivir, which accessibility has to be guaranteed, promoting its rational use, due to its scarce benefits, known risks and limited availability. This is a further contribution to strengthening the promotion of the rational use of medicines in children and adolescents.

Palabras clave: OSELTAMIVIR
GRIPE HUMANA

Key words: OSELTAMIVIR
HUMAN INFLUENZA

1. Prof. Adj. Bacteriología y Virología. Facultad de Medicina. UDELAR. Comité de Farmacología y Terapéutica. SUP.

2. Asistente. Clínica Pediátrica. Depto. Pediatría. Facultad de Medicina. UDELAR. Comité de Farmacología y Terapéutica. SUP.

3. Pediatra. Comité de Farmacología y Terapéutica. SUP.

4. Prof. Clínica Pediátrica. Depto. Pediatría. Facultad de Medicina. UDELAR. Comité de Farmacología y Terapéutica. SUP.

Depto. Pediatría. Facultad de Medicina. UDELAR. Comité de Farmacología y Terapéutica. SUP.

Trabajo inédito.

Declaramos no tener conflicto de interés.

Fecha recibido: 13 de julio de 2016

Fecha aprobado: 14 de octubre de 2016

Introducción

En el año 2009 se produjo una pandemia por una variante del virus influenza A; subtipo H1N1 que determinó elevada morbimortalidad y demanda asistencial. Desde entonces, este virus pandémico se convirtió en epidémico, circulando anualmente especialmente en los meses de invierno⁽¹⁾.

En los últimos años, en Uruguay la epidemia de influenza A ocurría a partir de la semana epidemiológica 20. En el año 2016, al igual que lo observado en el resto del Cono Sur, la epidemia de influenza A se adelantó a la semana epidemiológica 13⁽¹⁾. Esta situación pudo detectarse a través de la vigilancia realizada en los centros centinelas nacionales. La epidemia ha generado aumento en la demanda asistencial y la necesidad de actualizar las recomendaciones sobre prevención y tratamiento de la infección por el virus influenza⁽²⁾. Las autoridades sanitarias nacionales definieron recomendaciones para el uso de oseltamivir, el antiviral disponible en Uruguay para el tratamiento de los virus influenza en niños y adolescentes⁽²⁾.

En este artículo, el Comité de Farmacología y Terapéutica de la Sociedad Uruguaya de Pediatría realiza una breve actualización de la información disponible con relación a este medicamento ingresado por la Organización Mundial de la Salud al Listado de Medicamentos Esenciales, cuya accesibilidad hay que garantizar y asegurar, promoviendo un uso racional, ya que se trata de un recurso con beneficios escasos, riesgos conocidos y disponibilidad acotada. Se trata de un aporte más al fortalecimiento de la promoción del uso racional de medicamentos en niños y adolescentes.

¿Qué tipo de antiviral es el oseltamivir?

Es un profármaco que por la acción de esterasas hepáticas se convierte en su forma activa carboxilato de oseltamivir, un inhibidor selectivo de la neuraminidasa (NA) de los virus de la gripe A y B. Las cepas del virus influenza A H1N1, influenza A H3N2 e influenza B son en su mayoría susceptibles. Su acción es mayor frente a los virus de la gripe A^(2,4).

¿Cómo actúa?

Inhibe selectivamente la enzima NA codificada por el virus, responsable de liberar al virus de las células infectadas y favorecer su diseminación, por tanto, el fármaco interfiere en las etapas de agregación y liberación de las partículas virales por las células infectadas^(2,3).

¿Cuáles son las principales características farmacocinéticas?

Presenta buena absorción a través del tubo digestivo. Luego de su administración oral, el profármaco por ac-

ción de las esterasas intestinales y hepáticas se convierte ampliamente en el metabolito activo (carboxilato de oseltamivir). Se estima que aproximadamente el 75% del profármaco es convertido a su forma activa, siendo su concentración plasmática proporcional a la dosis. La absorción no se altera con la administración de alimentos. El profármaco y su metabolito no son sustratos del sistema microsomal CYP 450. Su comportamiento cinético es lineal, no mostrando saturación en el rango de dosis aprobada para su uso clínico⁽⁵⁻⁷⁾. Su vida media es breve, una a tres horas. El metabolito activo se elimina principalmente por vía renal (90%). La insuficiencia renal reduce el aclaramiento del fármaco siendo necesario reducir la dosis⁽⁷⁾.

¿Cuál es su perfil de seguridad?

Las reacciones adversas incluidas se han clasificado según las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$)^(6,7). En la tabla 1 se expresan las principales reacciones adversas según frecuencia⁽⁶⁻⁸⁾.

¿Qué precauciones hay que tener para su administración?

La eficacia de oseltamivir no está bien establecida para el tratamiento o la profilaxis en pacientes con inmunodeficiencias y enfermedades pulmonares o cardíacas crónicas. Las recomendaciones en estos grupos se basan en opinión de expertos^(2,5,7,8). No existe información que permita hacer recomendaciones de dosificación en prematuros, pero muchas guías sugieren utilizar una dosis de 3 mg/kg dos veces al día durante 5 días⁽⁷⁾.

Se han comunicado alteraciones neuropsiquiátricas en niños y adolescentes con influenza tratados con oseltamivir, siendo este efecto adverso raro en niños, se encuentra bien documentado en adultos⁽⁹⁾. Aunque la relación causa efecto no ha sido claramente demostrada es necesario vigilar la posible aparición de cambios conductuales y analizar cuidadosamente los beneficios y los riesgos de continuar con el tratamiento en cada paciente^(6,8).

Es considerado un fármaco categoría C durante el embarazo⁽⁶⁻⁸⁾.

Debido a sus características farmacocinéticas (escasa unión a proteínas plasmáticas y eliminación independiente del CYP 450 y glucuronidasa), disminuyen las probabilidades de interacciones clínicamente relevantes. Oseltamivir no presenta interacción cinética con amoxicilina. Sin embargo se deberá tomar precauciones cuando se prescriba oseltamivir a pacientes que reciben concomitantemente fármacos de rango estrecho y que se

Tabla 1. Efectos adversos de oseltamivir según frecuencia de presentación.

Frecuencia.	Efecto adverso reportado.
Muy frecuentes (>1/10)	Vómitos, náuseas, congestión nasal, tos y cefaleas.
Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Infecciones (bronquitis, rinofaringitis, otitis media, neumonía, sinusitis, infecciones respiratorias altas, exacerbación del asma), trastornos gastrointestinales (diarrea, dolor abdominal, dispepsia), manifestaciones cutáneas (dermatitis), fiebre, mareos, epistaxis.
Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Manifestaciones cutáneas (hipersensibilidad, eccema, dermatitis, rash, urticarias). Aumento de transaminasas hepáticas. Arritmias. Manifestaciones neurológicas (alteración de conciencia, convulsiones, vértigo). Otagia.
Raras ($\geq 1/10.000$)	Manifestaciones neurológicas (confusión, agitación, ansiedad, delirio, alucinaciones, pesadillas). Trastornos oculares (deterioro visual, conjuntivitis). Manifestaciones digestivas y hepáticas: hemorragia digestiva, hepatitis fulminante, insuficiencia hepática). Manifestaciones cutáneas (edema angioneurótico, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica). Trombocitopenia. Reacciones anafilácticas y anafilactoides.
Muy raras ($< 1/10.000$)	No se han reportado.

Los efectos adversos frecuentes son en su mayoría transitorios y se producen durante las primeras 48-72 horas. No requieren suspender el fármaco.

eliminan conjuntamente (clorpropamida, metotrexate, fenilbutazona). No se han observado interacciones entre oseltamivir o su principal metabolito y paracetamol, cimetidina, o antiácidos (hidróxidos de aluminio o magnesio y carbonato de calcio)⁽⁶⁾.

¿Existen contraindicaciones para su administración?

La hipersensibilidad al oseltamivir o a alguno de los excipientes.

¿Cuáles son los beneficios del uso de oseltamivir?

El beneficio o eficacia clínica de los medicamentos se demuestra en ensayos clínicos y revisiones sistemáticas o metanálisis de ensayos clínicos. La escasez de este tipo de estudios de calidad constituye la principal limitante para evaluar el beneficio de oseltamivir. Además, en la actualidad resulta éticamente inadmisibles realizar ensayos clínicos controlados de este fármaco versus placebo en pacientes con factores de riesgo y/o graves.

En el caso de niños la mayoría derivan de estudios en niños sanos o sin discriminar entre niños sanos de aquellos con mayor riesgo de formas graves de gripe. En la tabla 2 se muestran los grupos de riesgo de presentar gripe complicada o grave^(2,3,9-11).

El principal beneficio demostrado es la disminución de la duración de la enfermedad en aproximadamente un día si el tratamiento se inicia tempranamente (en las primeras 48 horas). Este efecto es consistente en niños sa-

nos, pero el resultado ha sido heterogéneo en niños con asma, no disponiendo de información en otros grupos de riesgo^(12,13).

No se ha demostrado efecto significativo en cuanto a la reducción de complicaciones como neumonía, sinusitis, bronquitis y otitis media, con resultados que muestran intervalos de confianza amplios. Algunos estudios encuentran beneficio sobre la prevención de neumonía, utilizando criterios diagnósticos no bien especificados. Sin embargo el número necesario a tratar (NNT) para prevenir un caso de neumonía es cercano a 100, lo que refleja la escasa efectividad^(12,13). Ni el tratamiento ni la profilaxis han demostrado beneficio en la reducción de los ingresos hospitalarios^(12,13). El tratamiento tampoco ha demostrado impacto en la mortalidad de la enfermedad^(12,13).

La evidencia en cuanto a los beneficios de la quimioprofilaxis en niños es aún menor, observándose reducción de los casos de influenza sintomática, pero no en los casos asintomáticos^(12,13).

¿Es posible el desarrollo de resistencia a oseltamivir?

El desarrollo de antivirales, al igual que de cualquier otro antimicrobiano, se acompaña siempre de posibilidad de desarrollar resistencia.

El estudio de la resistencia a los antivirales requiere de un laboratorio entrenado y equipado para tal fin. Es por esa razón que no se realizan de rutina en laboratorios clínicos y en Uruguay está centralizado en el Laborato-

Tabla 2. Grupos de riesgo para gripe complicada o grave.

Grupos de riesgo de presentar gripe complicada o grave.
Menores de 2 años, especialmente menores de 6 meses.
Enfermedad pulmonar crónica, como asma o fibrosis quística.
Enfermedad cardiovascular con repercusión hemodinámica significativa.
Inmunodepresión grave por patología subyacente o por tratamientos corticoideo o inmunosupresor.
Infección por Virus de Inmunodeficiencia humana.
Hemoglobinopatías como anemia falciforme.
Enfermedades que requieren tratamientos prolongados con ácido acetilsalicílico como enfermedad de Kawasaki.
Enfermedad renal crónica
Diabetes mellitus y otras enfermedades metabólicas.
Patología neuromuscular o alteraciones neurológicas que comprometan el manejo de secreciones respiratorias.
Obesidad
Embarazo
Adultos mayores a 65 años.

rio de Salud Pública y Facultad de Ciencias. La búsqueda de resistencia incluye el estudio de la inhibición de la NA y de las mutaciones que pueden comprometer la afinidad de este fármaco por la NA^(14,15).

Se ha descrito resistencia en el virus A H1N1. La mutación más frecuente involucrada en brotes genera como resultado la sustitución de histidina por treonina en la posición 275 de la molécula de NA. Esta variante causa los niveles más altos de resistencia en métodos fenotípicos⁽¹⁶⁾.

En el año 2012 todos los virus influenza circulantes eran resistentes a la amantadina y rimantadina, pero la resistencia a los inhibidores de la NA era baja (1%-2%)⁽¹⁴⁻¹⁶⁾.

En Uruguay se ha descrito una prevalencia baja de resistencia en las cepas estudiadas durante la pandemia de 2009 (menor 4%). El bajo número de virus resistentes detectados en algunas regiones llevó a especular a algunos autores acerca de su vinculación con el uso de oseltamivir⁽¹⁷⁾.

Factores asociados a la vigilancia (vigilancia ambulatoria vs hospitalaria), utilización de diferentes estrategias de laboratorio para analizar la susceptibilidad, pueden también estar influenciando en los reportes acerca de la frecuencia en la resistencia a este fármaco. Con es-

tas diferencias en cuanto a la interpretación de los resultados y a pesar del uso extendido de este fármaco, la resistencia fue baja durante la pandemia⁽¹⁴⁻²⁰⁾.

La transmisión de cepas resistentes está bien documentada y no difiere de las cepas sensibles⁽¹⁵⁾.

En el tercer brote de circulación de este virus en el Reino Unido se observó una mayor diseminación de las cepas resistentes y en el año 2008 en Noruega se detectaron hasta un 75% de cepas resistentes, pero en ninguna de estas situaciones se pudo demostrar que el uso previo del fármaco se asociara a mayor resistencia⁽¹⁸⁻²⁰⁾. En algunos países donde el uso de este fármaco es elevado, como Japón no se observa un aumento de la resistencia. Los virus resistentes son capaces de diseminarse aun en ausencia de presión de selección por el antiviral⁽²¹⁾.

Indicaciones

La OMS recomienda la prescripción de oseltamivir a pacientes con infección confirmada o sospechada por influenza A H1N1 pandémico, pero insiste en el uso racional de este antiviral. Si bien la información para la prescripción de oseltamivir en menores de 3 meses es limitada, actualmente los organismos internacionales de farmacovigilancia recomiendan la prescripción a este grupo, incluidos recién nacidos de término y pretérmino, ya que los menores de 2 años, especialmente menores de 6 meses, representan una población de riesgo de influenza grave^(2,4,5).

A la hora de la toma de decisiones es necesario evaluar el balance entre beneficios y riesgos. La mayoría de las recomendaciones existentes (nacionales e internacionales) no incorporan la evidencia científicamente disponible. Incluyen el tratamiento con oseltamivir a todos los pacientes que requieren ingreso hospitalario por formas moderadas o graves de influenza y el tratamiento ambulatorio de pacientes con factores de riesgo^(2,3,20,21). En la tabla 2 se expresan los factores de riesgo para gripe complicada o grave.

La edad menor de 2 años es considerada factor de riesgo, pero la mayoría de las guías no lo consideran como factor aislado para decidir el uso de oseltamivir^(2,9,19,20). En relación a la quimioprofilaxis, las guías sugieren su uso en pacientes de “alto riesgo” expuestos a enfermos de influenza^(2,3,10,20,21).

Conclusiones

Se trata de un recurso terapéutico de escaso impacto en la prevención y tratamiento de la enfermedad. La comunidad médica y la población en general deben conocer que en relación a la profilaxis nada ha superado al lavado de manos y la vacunación. El lugar de este fármaco en la prevención es limitado, quizá en casos selecciona-

dos no vacunados con factores de riesgo de formas graves. Los escasos beneficios terapéuticos con su uso deberían también difundirse para promover su administración en las formas graves de la enfermedad y en niños de alto riesgo. Los pacientes deberían recibir información clara de cuáles son los beneficios esperables con su administración y que efectos adversos vigilar.

Referencias bibliográficas

- Pan American Health Organization.** Regional Update EW 20, 2016: influenza and other respiratory virus. Washington, DC: PAHO, 2016. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=34900&lang=es. [Consulta: 12 junio 2016].
- Uruguay. Ministerio de Salud Pública.** Enfermedad tipo influenza en pediatría: recomendaciones de uso de antivirales en niños y adolescentes. Montevideo: MSP, 2016. Disponible en: http://www.msp.gub.uy/sites/default/files/archivos_adjuntos/ALGORITMO%20GRIPE%20PEDIATRIA%202016.pdf. [Consulta: 12 junio 2016].
- Paciel D, Alborno H, Medina J.** Gripe: diagnóstico de severidad, uso de antivirales y medidas generales. Montevideo: UDELAR, Cátedra de Enfermedades Infecciosas, 2016. Disponible en: http://www.infectologia.edu.uy/images/archivos/actualizacion_clinfec_31may2016_1.pdf. [Consulta: 12 junio 2016].
- American Academy Pediatrics. Committee On Infectious Diseases.** Recommendations for prevention and control of influenza in children, 2014-2015. *Pediatrics* 2014; 134(5):e1503-19.
- Fiore A, Fry A, Shay D, Gubareva L, Bresee JS, Uyeki T; Centers for Disease Control and Prevention (CDC).** Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2011; 60(1):1-24.
- Asociación Española de Pediatría.** Comité de Medicamentos. *Pediamécum*: edición 2015. Oseltamivir. Madrid: AEP, 2015. Disponible en: <http://pediamecum.es/oseltamivir/>. [Consulta: 12 junio 2016].
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.** Centro de información online de medicamentos de la AEMPS- CIMA: fichas técnicas. Madrid: AEMPS-CIMA, 2016. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima/fichas-Tecnicas.do?metodo=buscar&receta=N>. [Consulta: 24 junio 2016].
- Taketomo C, Hodding J, Kraus D.** Pediatric and neonatal dosage handbook. 18 ed. Hudson (OH): LexiComp, 2010.
- Heneghan C, Onakpoya I, Jones MA, Doshi P, Del Mar C, Hama R, et al.** Neuraminidase inhibitors for influenza: a systematic review and meta-analysis of regulatory and mortality data. *Health Technol Assess* 2016; 20(42):1-242.
- Chile. Ministerio de Salud.** Guía de consulta rápida: uso ambulatorio de oseltamivir para personas con sospecha o diagnóstico de influenza. Santiago de Chile: Ministerio de Salud, 2015. Disponible en: http://web.minsal.cl/sites/default/files/files/GUIA%20DE%20CONSULTA%20RAPIDA_INFLUENZA_2015_07_21.pdf. [Consulta: 24 junio 2016].
- Jefferson T, Jones M, Doshi P, Spencer E, Onakpoya I, Heneghan C.** Oseltamivir for influenza in adults and children: systematic review of clinical study reports and summary of regulatory comments. *BMJ* 2014; 348:g2545.
- World Health Organization.** Antimicrobial resistance: fact sheet, updated september 2016. Geneva: WHO, 2016. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/en/>. [Consulta: 24 junio 2016].
- World Health Organization.** WHO/ECDC frequently asked questions for Oseltamivir resistance. Geneva: WHO, 2008. Disponible en: http://www.who.int/influenza/patient_care/antivirals/oseltamivir_faqs/en/. [Consulta: 24 junio 2016].
- Hurt A, Chotpitayasunondh T, Cox N, Daniels R, Fry A, Gubareva L, et al; WHO Consultation on Pandemic Influenza A (H1N1) 2009 Virus Resistance to Antivirals.** Antiviral resistance during the 2009 influenza A H1N1 pandemic: public health, laboratory, and clinical perspectives. *Lancet Infect Dis* 2012; 12(3):240-8.
- Comas V, Moratorio G, Soñora M, Goñi N, Pereyra S, Ifran S, et al.** Phylogenetic analysis of the neuraminidase gene of pandemic H1N1 influenza A virus circulating in the South American region. *Virus Res* 2015; 197:1-7.
- Ciancio B, Meerhoff T, Kramarz P, Bonmarin I, Borgen K, Boucher C, et al.** Oseltamivir-resistant influenza A(H1N1) viruses detected in Europe during season 2007-8 had epidemiologic and clinical characteristics similar to co-circulating susceptible A(H1N1) viruses. *Euro Surveill* 2009; 14(46):1-8.
- Hauge S, Blix H, Borgen K, Hungnes O, Dudman S, Aavitsland P.** Sales of oseltamivir in Norway prior to the emergence of oseltamivir resistant influenza A(H1N1) viruses in 2007-08. *Virology* 2009; 6(54):1-4.
- Meijer A, Lackenby A, Hungnes O, Lina B, van-der-Werf S, Schweiger B, et al; European Influenza Surveillance Scheme.** Oseltamivir-resistant influenza virus A (H1N1), Europe, 2007-08 season. *Emerg Infect Dis* 2009; 15(4):552-60.
- Hurt A, Besselaar T, Daniels R, Ermetal B, Fry A, Gubareva L, et al.** Global update on the susceptibility of human influenza viruses to neuraminidase inhibitors, 2014-2015. *Antiviral Res* 2016; 132:178-85.
- Argentina. Ministerio de Salud.** Recomendaciones sobre el uso de antivirales para influenza. *Bol Integr Vigil* 2016; 310(20): 68-132. Disponible en: <http://www.reporteepidemiologico.com/wp-content/uploads/2016/05/MSN-Recomendaciones-sobre-el-uso-de-antivirales-para-influenza-22-05-2016.pdf>. [Consulta: 24 junio 2016].
- Marès J, Rodrigo C, Moreno D, Cilleruelo M, Barrio F, Buñuel J, et al.** Recomendaciones sobre el tratamiento de la gripe en Pediatría (2009-2010). *An Pediatr* 2010; 72(2):144.e1-12.

Correspondencia: Dra. Lorena Pardo.
Correo electrónico: lpardo@higiene.edu.uy