



PERÚ

Ministerio  
de Salud

Dirección General  
de Medicamentos, Insumos y Drogas

# EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

REVISIÓN RÁPIDA N° 03-2018

## Oseltamivir 75 mg tableta

EFICACIA Y SEGURIDAD DEL MEDICAMENTO OSELTAMIVIR EN  
EL TRATAMIENTO DE INFLUENZA

(Proceso de evaluación para la utilización de medicamentos no  
considerados en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales-  
PNUME)

Lima, mayo de 2018

*Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - **DFAU***

*Unidad funcional de uso racional de medicamentos - **UFURM***



### **Directorio:**

Susana Vasquez lezcano (e)  
Directora General de la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas DIGEMID

Susana Vasquez lezcano  
Director Ejecutivo de la Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - DFAU

Evelia Zegarra Arellano  
Jefe de la Unidad Funcional de Uso Racional de Medicamentos – UFURM

### **Equipo Técnico:**

Hilda Mantilla Ponte  
Iván Solís Ricra  
Juana Gomez Morales  
Manuel Castillo Portilla  
Nelly Mejia Acosta  
Rosalba Maekawa Ykehara

### **Fuente de financiación:**

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas-MINSA, en el marco del Plan Operativo Institucional del Pliego 011-Ministerio de Salud.

### **Conflicto de intereses:**

Los participantes en la elaboración de este documento declaran, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que afecte el desarrollo de la evaluación de la tecnología.

### **Citación:**

Este documento deberá citarse de la siguiente manera:

DIGEMID-MINSA. Evaluación de tecnología sanitaria revisión rápida N° 03-2018 Oseltamivir 75 mg tableta, eficacia y seguridad del medicamento oseltamivir en el tratamiento de influenza; Lima, septiembre de 2018.

### **Correspondencia:**

Para enviar sus comentarios sobre esta evaluación, escriba a:

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas – DIGEMID  
Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso-DFAU  
Av. Parque de las Leyendas N°240.  
Torre B Of. 803 - Urbanización Pando  
San Miguel. Lima 32, Perú  
[www.digemid.minsa.gob.pe](http://www.digemid.minsa.gob.pe)



## TABLA DE CONTENIDO

I.	ANTECEDENTES	3
II.	DATOS DE LA SOLICITUD	3
III.	DATOS DEL MEDICAMENTO	3
IV.	ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN	3
	<i>a. PREGUNTA CLÍNICA</i>	3
	<i>b. KEYWORDS:</i>	3
	<i>c. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN</i>	4
V.	INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PUBLICA	5
VI.	DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO A EVALUAR	5
VII.	RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD	6
	<i>a. REVISIONES SISTEMÁTICAS / META-ANÁLISIS</i>	6
	<i>b. ENSAYOS CONTROLADOS ALEATORIZADOS-ECAS</i>	8
	<i>c. COHORTES</i>	8
VIII.	RESUMEN DE LA EVIDENCIA EN SEGURIDAD	9
	<i>a. REVISIONES SISTEMATICAS / META-ANALISIS</i>	9
	<i>b. VIGIACCES</i>	10
	<i>c. EUDROVIGILANCIA</i>	10
IX.	CONCLUSIONES	11



## I. ANTECEDENTES

Solicitud presentado por la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública, solicitando la evaluación de la eficacia y seguridad de oseltamivir, debido a que en forma con el Centro Nacional de Epidemiología Prevención y Control de Enfermedades – CDC y el Instituto Nacional de Salud – INS propondrán a la Alta Dirección la modificación del uso del medicamento oseltamivir incluido en la Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Influenza por Virus A H1N1, aprobada con la Resolución Ministerial N° 326-2009/MINSA el 15 de mayo del 2009.

## II. DATOS DE LA SOLICITUD

<b>Medicamento solicitado:</b>	Oseltamivir
<b>Indicación específica:</b>	Eficacia y seguridad del medicamento oseltamivir en el tratamiento de influenza
<b>Institución que lo solicita:</b>	Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública (DGIESP)

## III. DATOS DEL MEDICAMENTO

<b>Denominación Común Internacional:</b>	Oseltamivir
<b>Formulación propuesta para inclusión</b>	Oseltamivir 75mg
<b>Verificación de Registro Sanitario<sup>1</sup>:</b>	05 registros sanitarios
<b>Alternativas en el PNUME<sup>2</sup>:</b>	---

## IV. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

### a. PREGUNTA CLÍNICA

¿En pacientes (adultos, niños o gestantes) con infección con influenza se medica **oseltamivir** si es eficaz disminuyendo mortalidad y complicaciones?

¿En pacientes (adultos, niños o gestantes) con infección con influenza se medica **oseltamivir** si es seguro evitando evento adverso?

<b>P</b>	Paciente infectado con influenza con y sin comorbilidades, adultos, gestantes, niños
<b>I</b>	Oseltamivir
<b>C</b>	Placebo, tratamiento sintomático, no comparador
<b>O</b>	Mortalidad Complicaciones: neumonía, otitis, bronquitis Eventos adversos

### b. KEYWORDS:

Oseltamivir; influenza; neuraminidase inhibitors; tratamiento; guías prácticas clínicas; treatment; guidelines; metanalysis; systematic review and meta-analysis; events adverse

<sup>1</sup> SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso Setiembre 2018.

<sup>2</sup> Resolución Ministerial N° 399-2015-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2015. Fecha de acceso Setiembre 2018.



**c. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN**

**Tipos de estudios:**

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó siguiendo las recomendaciones de la Pirámide jerárquica de la evidencia propuesta por Haynes<sup>3</sup> y se consideró los siguientes estudios:

- Sumarios y guías de práctica clínica.
- Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis.
- Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA)
- Estudios Observacionales (cohortes, caso y control, descriptivos)

No hubo limitaciones acerca de la fecha de publicación o el idioma para ningún estudio

**Fuentes de información:**

- De acceso libre
  - Bases de datos: TripDataBase, Pubmed, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CDR) The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INHATA), GENESIS, Medscape, Medline, The Cochrane Library, ICI SISMED, SEACE, Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos.
  - Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, NICE, SIGN y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas)
- Bases de datos de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): DynaMed, UpToDate, BestPractice, Micromedex, Newport, Uppsala Monitoring.

Fecha de búsqueda: la búsqueda sistemática fue realizada hasta mayo 2018

**Términos de Búsqueda:**

Considerando la pregunta PICO se construyó una estrategia de búsqueda en Medline/Pubmed. Sin restricciones del idioma o fecha de publicación.

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultados
Medline/Pubmed	("oseltamivir" AND "Influenza" AND "Mortality" ): 6411  Filtros: Randomized Controlled Trial: Meta-Analysis: Systematic Reviews:	<u>03 RS</u> <u>04 MET</u> <u>02 ECAs</u> <u>02 Cohortes</u>

**Publication Type:** Meta analysis; review

**MeSH Terms:** meta analysis as topic; influenza human; mortality; review literature as topic; oseltamivir. Sub heading: mortality

<sup>3</sup> Dicenso A, Bayley L, Haynes RB. Accessing pre-appraised evidence: fine-tuning the «5S» model into a «6S» model. Evid Based Nurs. 2009; 12: 99-101.



## V. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

Anualmente, se estima que entre el 5% y el 10% de los adultos y entre el 20% y el 30% de niños con infección por influenza. Se reportan un millón de muertes asociadas enfermedad que ocurre debido a la infección por el virus de la influenza. La gripe A y B son los virus circulantes. Se cree que la influenza C causa una infección leve pero no contribuye a las epidemias estacionales. Mayoría de los adultos con gripe no complicada, una enfermedad leve a moderada, auto-limitada con síntomas como fiebre alta, escalofríos, mialgias y malestar. Enfermedad severa se desarrolla en algunos pacientes, y puede incluir neumonía, miositis, miocarditis y enfermedades del sistema nervioso central<sup>4</sup>.

La influenza es causada por un virus altamente contagioso que entra en las células del tracto respiratorio del huésped y si no es neutralizado por los anticuerpos, comienza la proliferación. Síntomas sistémicos se manifiesta como fiebre, mialgia, dolor de cabeza, malestar general, rinitis, dolor de garganta y tos, se cree que es causada por la liberación de mediadores inflamatorios en respuesta a la actividad viral.

El período de incubación es de 18 a 72 horas, pero el desprendimiento viral puede ocurrir hasta 24 horas antes del síntoma y continuar durante 05 a 10 días. La gripe suele presentarse sin complicaciones y es autolimitado en pacientes sanos. Sin embargo, se puede producir complicaciones graves, como neumonía, encefalitis, insuficiencia respiratoria, fracaso multi-orgánico y muerte<sup>5</sup>.

Los datos epidemiológicos del Boletín Epidemiológico<sup>6</sup> del Perú SE.02-2017 hacen mención de la situación actual de la circulación del virus influenza en el Perú. Se han identificado 09 casos confirmados de virus influenza, de 104 captados. Los casos confirmados tiene una distribución de 3 (33.3%) como influenza A (H1N1) y 6 (66.6%) como influenza A (H3N2).

## VI. DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO A EVALUAR

### OSELTAMIVIR<sup>7</sup>

Grupo Farmacoterapéutico: Antivirales para uso sistémico, Inhibidores de la neuraminidasa, código ATC: J05AH02

### FARMACODINAMIA Y FARMACOCINÉTICA

Oseltamivir fosfato es un pro-fármaco del metabolito activo (oseltamivir carboxilato), que actúa como inhibidor selectivo de las enzimas neuraminidasas del virus influenza, que son glucoproteínas que se encuentran en la superficie del virión. La actividad de la neuraminidasa viral es importante para la entrada del virus en la célula no infectada y para la liberación de las partículas virales recién formadas a partir de las células infectadas, y para la diseminación posterior del virus infeccioso por el organismo.

Oseltamivir carboxilato inhibe in vitro las neuraminidasas del virus influenza A y B. Oseltamivir fosfato inhibe in vitro la infección y replicación del virus influenza. Oseltamivir administrado oralmente inhibe la replicación y la patogenicidad del virus influenza A y B in vivo, en modelos

<sup>4</sup> Dynamed. Updated 2018 May 18: CDC ACIP 2016-2017 recommendations on prevention and control of seasonal influenza with vaccines (MMWR Recomm Rep 2016 Aug 26).

<sup>5</sup> Erlikh, IV ; Abraham, S ; Kondamudi, VK .Management of Influenza Am Fam Physician. 2010; 82(9):1087-1095.

<sup>6</sup> Medina, JL. Situación actual de la circulación del virus influenza en el Peru-2017. Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de enfermedades. Boletín Epidemiológico del Perú. SE.02 pg. 1246.

<sup>7</sup> [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000402/WC500033106.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000402/WC500033106.pdf)



animales de infección de gripe, con exposiciones a antivirales similares a las alcanzadas en humanos con 75mg dos veces al día.

La actividad antiviral de oseltamivir frente al virus influenza A y B se demostró con los ensayos de provocación experimental en voluntarios sanos. Los valores de CI50 de oseltamivir para la neuraminidasa en las cepas de virus influenza A aisladas clínicamente estaban comprendidos entre 0,1 nM a 1,3 nM, y en las de influenza B fue 2,6 nM. Se han observado en los estudios publicados valores superiores de CI50 para el virus influenza B, hasta una mediana de 8,5 nM.

## VII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD

### a. REVISIONES SISTEMÁTICAS / META-ANÁLISIS

**Heneghan CJ (2016)**<sup>8</sup> Entre los objetivos del estudio fueron describir los posibles beneficios y perjuicios de las Neuraminidase (NI) en el tratamiento para la influenza, se realizó una revisión de los informes de estudios clínicos publicados y no publicados aleatorizados, controlados con placebo, ensayos y comentarios reglamentarios; y determinar el efecto del tratamiento con oseltamivir en mortalidad en pacientes con influenza A (H1N1).

El oseltamivir y el zanamivir causan pequeñas reducciones en el tiempo hasta el primer alivio de los síntomas de influenza en adultos. El uso de oseltamivir aumenta el riesgo de náuseas, vómitos, eventos psiquiátricos en adultos y vómitos en niños. Oseltamivir no tiene efecto protector sobre la mortalidad entre los pacientes con gripe influenza A (H1N1). El equilibrio entre los beneficios y los daños debe ser considerado al tomar decisiones sobre el uso de NI para la profilaxis o el tratamiento de la gripe.

**Dobson (2015)**<sup>9</sup> Este informe es un meta-análisis de datos de pacientes adultos individuales de doce ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo, ensayos con un total de 4328 participantes que usaron la dosis de 75mg dos veces al día. Informan datos sobre una intención de tratar a la población (ITT), así como a una población infectada por intención de tratar (influenza) (ITT-I). En la población ITT, dos tercios de los sujetos tenían influenza confirmada por laboratorio (66% en el brazo oseltamivir, y 68% en el brazo de placebo). El resultado primario fue el tiempo para aliviar todos los síntomas. Los hallazgos muestran que oseltamivir en adultos con influenza, acelera el tiempo para aliviar los síntomas clínicos, reduce el riesgo de complicaciones del tracto respiratorio inferior y el tiempo de hospitalización, pero aumenta la ocurrencia de náuseas y vómitos.

**Qiu S (2015)**<sup>10</sup> Se revisaron un total de 12 estudios incluyendo 107,712 pacientes los cuales fueron elegibles para el análisis. Según la información, oseltamivir redujo significativamente la duración de la fiebre (diferencia promedio DMP, - 20,48, IC del 95%, - 28,43, - 12,53) y síntomas similares a la influenza (DMP, - 19,39; IC del 95%: - 32,94, - 5,84). Las tasas de hospitalización (RR, 0,79; IC del 95%: 0,68; 0,90), uso de antibióticos (RR, 0,56; IC del 95%: 0,42; 0,74); otitis media (RR, 0,78; IC 95%, 0,65, 0,93), y las complicaciones no específicas (RR, 0,58; IC del 95%, 0,35, 0,95) disminuyeron significativamente entre pacientes que tomaron oseltamivir. No se observó diferencia significativa con respecto al riesgo de reacciones adversas.

<sup>8</sup> Heneghan CJ, Onakpoya I, Jones MA, Doshi P, Del Mar CB, Hama R, Thompson MJ, Spencer EA, Mahtani KR, Nunan D, Howick J and Jefferson T. Neuraminidase inhibitors for influenza: a systematic review and meta-analysis of regulatory and mortality data. *Health Technology Assessment* 2016; 20(42): 1-274.

<sup>9</sup> Dobson et al. Tratamiento con oseltamivir para la influenza en adultos: un meta-análisis de ensayos controlados aleatorios. *Lancet* 2015.

<sup>10</sup> Qiu S, Shen Y, Pan H, Wang J, Zhang Q. Effectiveness and safety of oseltamivir for treating influenza: an updated meta-analysis of clinical trials. *Infectious Diseases*, *Infect Dis (Lond)*. 2015; 47(11):808-19



**Okoli GN (2014)<sup>11</sup>** Se analizaron 09 ensayos controlados aleatorios (ECA) y 08 estudios observacionales. Los inhibidores de neuraminidasa proporcionaron protección de 67 a 89% para los individuos después de la profilaxis. En el meta-análisis para protección individual mostró menor probabilidad de infección influenza A (H1N1) pdm09 (con laboratorio confirmado) o estacional tras el uso de oseltamivir en comparación con placebo o no (08 estudios), Odds ratio (OR=0,11, IC de 95%: 0,06 a 0,20) con un  $p < 0,001$ ;  $I^2=58,7\%$ . Este resultado fue comparable al Odds ratio combinado para protección individual con zanamivir (OR=0.23; IC del 95%: 0.16 a 0.35). No se encontraron estudios de inhibidores de neuraminidasa para prevenir la transmisión de la gripe por toda la población.

**Ebell MH (2013)<sup>12</sup>** El objetivo del estudio fue evaluar el efecto del oseltamivir en la duración de los síntomas, complicaciones y hospitalizaciones en adultos. Tres estudios publicados y ocho no publicados cumplieron con los criterios de inclusión. Para la intención de tratar (ITT), la reducción media en la duración de los síntomas fue de 20,7 horas [Intervalo de confianza del 95% (IC) 13,3 a 28,0 horas]. Dos grandes estudios no publicados en ancianos y en adultos con enfermedad crónica no encontraron una reducción significativa en la duración de los síntomas. Ahí no hubo diferencia en la probabilidad de hospitalización en la población ITT (33/2633 pacientes oseltamivir versus 20/1694 para placebo). La tasa de complicaciones en la infección por intención de tratar (ITTI) se redujo cuando se incluyó bronquitis aguda (-2,8%, IC del 95%: -0,6 a -4,9), pero no cuando fue excluido. El riesgo de neumonía se redujo en la población ITTI (-0,9%, 95% CI -0,1 a -1,7) pero no en la población ITT. Conclusiones. No hay evidencia de que el oseltamivir reduzca la probabilidad de hospitalización, neumonía o el resultado combinado de neumonía, otitis media y sinusitis en la población.

**Michiels B (2013)<sup>13</sup>** La controversia ha surgido con respecto a la efectividad de los inhibidores de la neuraminidasa (NI), especialmente contra la influenza. Se realizó una búsqueda bibliográfica para evaluar críticamente la evidencia recopilada con respecto a los beneficios y desventajas de las NI (oseltamivir, zanamivir) en comparación con los placebos en riesgo de todas las edades para la profilaxis y el tratamiento de la gripe estacional. Una Revisión Sistemática (RS) se realizó utilizando el Cochrane Base de Datos de Revisiones Sistemáticas, Base de Datos de Evaluación de Tecnologías de la Salud, Base de Datos de Resúmenes de Revisiones de Efectos, Medline (enero de 2006 a julio de 2012). Dos revisores seleccionaron Revisiones Sistemáticas (RS) basados en ensayos clínicos aleatorios, y evaluaron la revisión (AMSTAR) y los indicadores de calidad del estudio (GRADE). Las RSS incluidos (N = 9) eran de alta calidad. La eficacia de las IN en la profilaxis varió de 64% (16-85) a 92% (37-99); la reducción absoluta del riesgo osciló entre 1,2% y 12,1% (GRADO moderado a bajo). Los beneficios clínicamente relevantes para el tratamiento de las NI fueron adultos y niños que sufren de una enfermedad similar a la influenza (GRADE moderada a alto). Oseltamivir redujo el uso de antibióticos en adultos saludables de acuerdo a una RS, pero esto no fue confirmado por otras críticas (GRADE baja). No se dispone de pruebas sobre los beneficios del tratamiento de las NI en ancianos y en grupos de riesgo y sus efectos sobre la hospitalización y la mortalidad. En los ensayos con oseltamivir, se produjeron náuseas, vómitos y diarrea con efectos secundarios significativos.

<sup>11</sup> Okoli GN, Otete HE, Beck CR, Nguyen-Van-Tam JS (2014) Use of Neuraminidase Inhibitors for Rapid Containment of Influenza: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual and Household Transmission Studies. PLoS ONE 9(12): e113633. doi:10.1371/journal.pone.0113633

<sup>12</sup> Ebell, MH, Call, M and Shinholser, J. Effectiveness of oseltamivir in adults: a meta-analysis of published and unpublished clinical trials. Family Practice 2013; 30:125–133.

<sup>13</sup> Michiels B, Van Puyenbroeck K, Verhoeven V, Vermeire E, Coenen S (2013) The Value of Neuraminidase Inhibitors for the Prevention and Treatment of Seasonal Influenza: A Systematic Review of Systematic Reviews. PLoS ONE 8(4): e60348. doi:10.1371/journal.pone.0060348



## b. ENSAYOS CONTROLADOS ALEATORIZADOS-ECAS

**McLean HQ (2015)<sup>14</sup>** Se realizó un ensayo doble ciego y aleatorizado de 134 pacientes ambulatorios con influenza confirmada por la reacción en cadena de la polimerasa para evaluar los efectos del oseltamivir entre las 48-119 horas después de la aparición de la enfermedad. El tratamiento con oseltamivir no redujo la duración de la enfermedad, gravedad o duración de la detección de virus. Con limitaciones en su tamaño muestral. Dentro del grupo de tratamiento tardío, los receptores de oseltamivir y placebo fueron similares con respecto a la edad, sexo, duración de la enfermedad, y la puntuación de gravedad de los síntomas en la asignación al azar. No hubo diferencias entre los grupos de tratamiento con respecto a la resolución de los síntomas, la duración de la detección de virus, y gravedad de la enfermedad.

**Fry AM (2014)<sup>15</sup>** En total, 1190 personas con una edad mediana de 5 años (IQR 2-9) fueron inscritos: 794 (67%) menos de 48h desde inicio de los síntomas y 396 (33%) 48h o más desde el inicio de los síntomas. 592 participantes fueron asignados a placebo y 598 a oseltamivir. La duración media de los síntomas fue más corta en el grupo oseltamivir (3 días, IQR 1-5) que en el grupo placebo (4 días, 1-6;  $p = 0,001$ ). Cuando se estratificó por el momento del inicio del tratamiento, en los participantes inscritos 48 horas o más desde la aparición de la enfermedad, la duración media de los síntomas fue similar en ambos grupos (oseltamivir 3 días [IQR 2-5], placebo 3 días;  $P = 0,04$ ). La duración mediana de los síntomas se redujo en 1 día en el grupo al que se les administró oseltamivir y se le administró antes de 48h desde el inicio de los síntomas en comparación con el placebo, pero esta diferencia no fue significativa. En los participantes inscritos menos de 48h desde el inicio de la enfermedad, el tratamiento con oseltamivir redujo significativamente el aislamiento del virus en los días 2, 4 y 7. La emergencia de resistencia al oseltamivir durante el tratamiento fue rara en general (<1%) y en virus de influenza A H1N1 pdm09 (3,9%).

## c. COHORTES

**Wollenhaupt M (2014)<sup>16</sup>** De las 2926 exposiciones maternas a oseltamivir recuperadas de la base de datos de seguridad, se conocieron los resultados del embarazo para 2128 mujeres. La mayoría de las exposiciones (> 90%) se informaron durante o después de la pandemia. La incidencia de resultados adversos del embarazo en mujeres expuestas fue: abortos espontáneos, 2,9% (61/2128); abortos terapéuticos, 1,8% (39/2128); y partos prematuros, 4,2% (84 de 2000 nacidos vivos), valores que son inferiores a las tasas de referencia en la población general (mujeres con o sin influenza). Los resultados fetales se conocieron en 1875 de las 2926 exposiciones. Para los 81 casos de defectos de nacimiento informados, 11 ocurrieron durante el período delicado para los defectos respectivos. Una revisión de estos y otros informes de casos de defectos congénitos no sugirió que fueran el resultado de la exposición al oseltamivir. Se sugiere que es poco probable que oseltamivir cause eventos adversos en los pacientes evaluados.

**Hsu J (2012)<sup>17</sup>** Se analizaron 74 estudios que cumplieron con los criterios de inclusión, con ciertas limitaciones en los estudios se obtiene que el oseltamivir oral puede reducir la mortalidad (odds ratio, 0,23 [IC del 95%, 0,13 a 0,43]), la hospitalización (odds ratio, 0,75 [IC, 0,66 a 0,89])

<sup>14</sup> McLean HQ, Belongia EA, Kieke BE et al. Impact of Late Oseltamivir Treatment on Influenza Symptoms in the Outpatient Setting: Results of a Randomized Trial. *Open Forum Infectious Diseases*. 2015 Sep; 2(3): ofv100.

<sup>15</sup> Fry AM, Goswami D, Nahar K, Sharmin AT, Rahman M, Gubareva L, Azim T, Bresee J, Luby S, Brooks WA. Efficacy of oseltamivir treatment started within 5 days of symptom onset to reduce influenza illness duration and virus shedding in an urban setting in Bangladesh: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2014; 14: 109–18

<sup>16</sup> Wollenhaupt M, Chandrasekaran A, Tomianovic D. The safety of oseltamivir in pregnancy: an updated review of post-marketing data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2014 ;23(10):1035-42.

<sup>17</sup> Hsu J; Santesso, N ; Mustafa, R; Brozek, J ; Chen ,YL; Hopkins,JP; Cheung,A; Hovhannissyan,G ; Ivanova, L; Flottorp, SA; Sæterdal, I; Wong,AD; Tian,J ; Uyeki,TM; Akl, EA; Alonso-Coello, P; Smaill, F and Schunemann, HJ. Antivirals for Treatment of Influenza. A Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies. *Ann Intern Med*. 2012; 156:512-524.



y la duración de los síntomas (33 horas [IC, 21 a 45 horas]) en comparación al tratamiento. El tratamiento previo con oseltamivir se asoció generalmente con mejores resultados. La comparación directa entre oseltamivir oral y zanamivir inhalado sugiere que no hay diferencias en los resultados.

**Hiba V (2011)<sup>18</sup>** Cuarenta y nueve pacientes hospitalizados tratados con oseltamivir fueron incluidos, 189 (42,1%) de los cuales fueron tratados de forma temprana. Las complicaciones de la influenza se produjeron significativamente más frecuentemente entre los pacientes tratados tardíamente con oseltamivir [150/260 (57,7%) versus 67/189 (35,4%), P, 0,001].

El oseltamivir dado en forma tardía permaneció significativamente asociado con complicaciones en el análisis ajustado (OR 2,37, IC del 95%: 1,52-3,70). Otro riesgo independiente los factores incluyen disnea, gravedad de la enfermedad en el ingreso, sodio más bajo y tratamiento en un hospital; rinorrea era protector. En un análisis ajustado para la propensión al tratamiento precoz, la asociación significativa (OR 2,21, IC del 95%: 1,41-3,46). La iniciación del oseltamivir 48 horas después de la admisión daba una tasa mayor de complicaciones documentadas después de la admisión (OR 4,09, IC del 95%: 1,55-10,80). Complicaciones severas (con exclusión de la hipoxia y la neumonía no complicada) se presentaron en mayor frecuencia con oseltamivir tardío (OR 3.28, 95% IC 1.56-6.89).

## VIII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA EN SEGURIDAD

### a. REVISIONES SISTEMATICAS / META-ANALISIS

**Dobson (2015)<sup>19</sup>** En cuanto a la seguridad, el oseltamivir aumentó el riesgo de náuseas (RR 1.60, IC 95% 0.29- 1.99; p <0,0001; 9.9% oseltamivir vs 6.2% placebo, diferencia de riesgo 3.7%, IC del 95% 1.8-6.1) y vómitos (RR 2.43, IC 95% 1.83-3.23, p <0,0001; 8.0% oseltamivir versus 3,3% placebo, diferencia de riesgo 4.7%, 95% CI 2.7-7.3). No se registró ningún efecto en trastornos neurológicos o psiquiátricos o eventos adversos graves.

**Toovey S (2012)<sup>20</sup>** Entre el 16 de septiembre de 2007 y el 15 de mayo de 2010 se identificaron 1805 casos de Neuropsiquiátricos Eventos Adversos (NPAE) notificados espontáneamente en 1330 pacientes que recibieron oseltamivir: 767 (42.5%) de Japón, 296 (16.4%) de Estados Unidos y 742 (41.1%) de otros países. Los NPAE fueron más frecuentes en los niños: 1072 (59,4%) eventos fueron en los de ≤16 años. Los NPAE a menudo ocurrieron dentro de las 48h del inicio del tratamiento (953 eventos, 52,8%). Casi la mitad de los eventos fueron de naturaleza grave (838, 46,4%). Las tres categorías más grandes de eventos fueron comportamiento anormal (457 eventos, 25,3%), varios eventos psiquiátricos (370, 20,5%) y delirios/disturbios perceptivos (316 eventos, 17,5%). Un total de 1545 eventos (85.6%) en ocho categorías diferentes se consideraron delirios o similares al delirio. Se informaron 28 eventos relacionados con el suicidio. Un análisis de la base de datos de reclamaciones de atención médica de los Estados Unidos mostró que el riesgo de NPAE en 7798 pacientes tratados con oseltamivir no era mayor que en 10411 pacientes sin antivirales, pero un estudio sobre oseltamivir y comportamiento anormal en Japón fue menos concluyente. La frecuencia de NPAE en niños japoneses y taiwaneses expuestos a oseltamivir con influenza fue la misma que en niños no expuestos.

<sup>18</sup> Hiba V, Chowers M, Levi-Vinograd I, Rubinovitch B, Leibovici L and Paul M. Benefit of early treatment with oseltamivir in hospitalized patients with documented 2009 influenza A (H1N1): retrospective cohort study. J Antimicrob Chemother 2011; 66: 1150–1155.

<sup>19</sup> Dobson J, Whitley RJ, Pocock S, Monto AS. Oseltamivir treatment for influenza in adults: a meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet. 2015 May 2; 385 (9979):1729-37.

<sup>20</sup> Toovey S, Prinssen EP, Rayner CR, Thakrar BT, Dutkowski R, Koerner A, Chu T, Sirzen-Zelenskaya A, Britschgi M, Bansod S, Donner B. Post-marketing assessment of neuropsychiatric adverse events in influenza patients treated with oseltamivir: an updated review. Adv Ther. 2012 Oct; 29(10):826-48.

**b. VIGIACCES<sup>21</sup>**

Según la Base de Datos del Sistema Internacional de Monitorización de la Seguridad de Medicamentos de la Organización Mundial de la Salud, las reacciones adversas más frecuentes para oseltamivir fueron desórdenes gastrointestinales (26.22%) y los del sistema nervioso (12.24%).

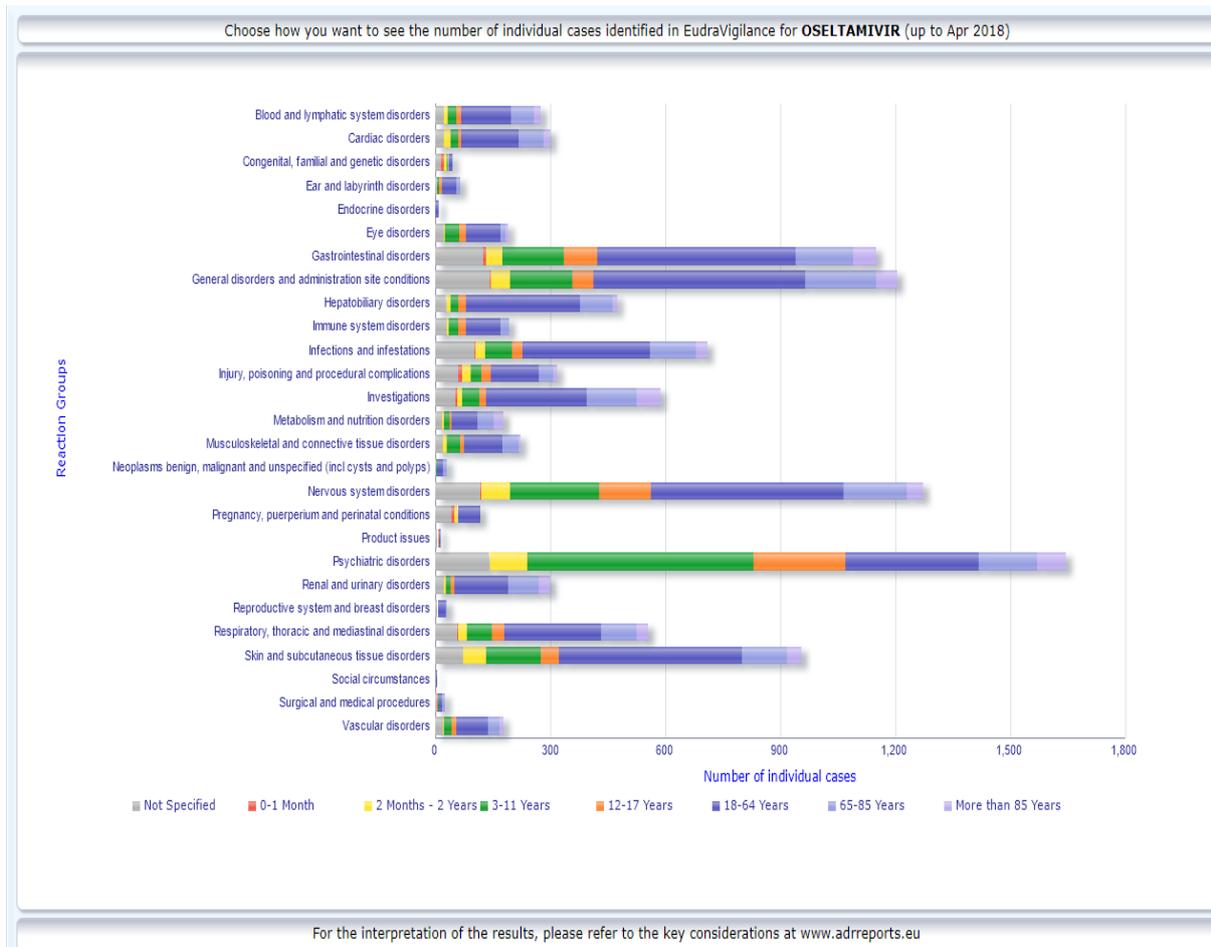
Eventos adversos	N° evento	%
Gastrointestinal disorders	5758	26,22
Nervous system disorders	2689	12,24
General disorders and administration site conditions	2607	11,87
Psychiatric disorders	2342	10,66
Skin and subcutaneous tissue disorders	2329	10,60
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	886	4,03
Injury, poisoning and procedural complications	704	3,21
Investigations	675	3,07
Infections and infestations	661	3,01
Musculoskeletal and connective tissue disorders	420	1,91
Eye disorders	355	1,62
Metabolism and nutrition disorders	353	1,61
Cardiac disorders	330	1,50
Hepatobiliary disorders	283	1,29
Renal and urinary disorders	261	1,19
Immune system disorders	258	1,17
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	221	1,01
Blood and lymphatic system disorders	207	0,94
Vascular disorders	187	0,85
Ear and labyrinth disorders	151	0,69
Product issues	92	0,42
Reproductive system and breast disorders	56	0,25
Social circumstances	38	0,17
Surgical and medical procedures	37	0,17
Congenital, familial and genetic disorders	36	0,16
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	15	0,07
Endocrine disorders	13	0,06
	<b>21964</b>	<b>100</b>

**c. EUDROVIGILANCIA<sup>22</sup>**

Reporte de eventos adversos según la Base de Datos de Eudrovigilance en relación al producto farmacéutico OSELTAMIVIR (último reporte Apr 2018), pone en evidencia que el mayor número de casos corresponde a desórdenes psiquiátricos, seguido de desórdenes del sistema nervioso y gastrointestinal.

<sup>21</sup> WHO. VigiAccess.Uppsala Monitoring Centre. [Internet]. [Fecha de consulta: may 2018]. URL disponible en: <http://www.vigiaccess.org/>

<sup>22</sup> Oseltamivir. Base de datos Europea de Informes de presuntas reacciones adversas. <https://bi.ema.europa.eu/analyticsSOAP/saw.dll?PortalPages>.



## IX. CONCLUSIONES

1. Osetamivir es un antiviral para uso sistémico, inhibidor de la neuroaminidasa, glucoproteína importante para la entrada del virus en la célula no infectada, liberación de las partículas virales recién formadas y para su diseminación del virus infeccioso.
2. Los inhibidores de la neuroaminidasa (Zanamivir, Osetamivir) son activos contra la gripe A y B; y tienen una eficacia moderada contra los síntomas de la influenza en adultos sanos, los antivirales generalmente se reservan para pacientes con complicaciones de la infección y pacientes con alto riesgo de complicaciones. Los pacientes con alto riesgo de desarrollar complicaciones, incluyen aquellas con antecedentes de cronicidad de enfermedad pulmonar, cardíaca, lactantes, niños pequeños y adultos mayores.
3. Según Meta-análisis y Revisiones sistemática del año 2015, Osetamivir redujo significativamente la duración de la fiebre y síntomas similares a la influenza; así como las tasas de hospitalizaciones, el uso de antibióticos y las complicaciones no específicas. Según revisiones del año 2016, Osetamivir causa pequeñas reducciones en el tiempo hasta el primer alivio de los síntomas de influenza en adultos y no tiene efecto protector sobre mortalidad entre los pacientes con gripe AH1N1. El equilibrio entre los beneficios y los daños deben ser considerados al tomar decisiones.



4. Se recomienda la administración de Oseltamivir entre las primeras 48 horas del inicio de la enfermedad. Un ensayo doble ciego y aleatorizado de 134 pacientes ambulatorios con influenza confirmada orientada a evaluar los efectos del Oseltamivir entre las 48-119 horas después de la aparición de la enfermedad puso en evidencia que el tratamiento con Oseltamivir no redujo la duración de la enfermedad, gravedad o duración de la detección de virus.
5. El uso de Oseltamivir aumenta el riesgo de náuseas, vómitos y eventos psiquiátricos en adultos y niños. Según Toovey, los problemas neuropsiquiátricos se presentaron con mayor frecuencia en niños (menores o iguales 16 años) y ocurrieron principalmente dentro de las 48 horas del inicio del tratamiento, se informó de 28 casos relacionados con suicidio. Según la base de datos "**Vigiaccés**", los eventos adversos más reportados para Oseltamivir son los eventos gastrointestinales y nerviosos. Información de "**Eudrovigilance**" a abril 2018, da a conocer que los eventos adversos que se presentan con mayor frecuencia en relación al Oseltamivir fueron desórdenes psiquiátricos, del sistema nervioso y sistema gastrointestinal.
6. Debido a la importancia de la enfermedad y los eventos adversos que se pueden presentar por el uso de este medicamento, se debe implementar medidas de seguimiento y adherencia de los tratamientos iniciados, a fin de garantizar el uso racional y seguro del medicamento, así como la prevención de la resistencia a los medicamentos antivirales.