



Efectividad y seguridad de oseltamivir en suspensión en pacientes pediátricos con influenza o enfermedad tipo influenza

Effectiveness and safety of oseltamivir suspension in pediatric patients with influenza or influenza-like illness

Jorge Alejandro Vázquez-Narváez,* Ilya Angélica Rochín-Kobashi,‡
Manuela Berenice García-Robles,§ Livan Delgado-Roche¶

* Operadora de Hospitales Ángeles, S.A. de C.V. y Centro de Investigación AINPAD, A.C. Morelia, Michoacán;

‡ Centro de Investigación Clínica del Pacífico, S.A. de C.V., Acapulco, Guerrero; § Instituto de Investigaciones Aplicadas a la Neurociencia, A.C. Durango, Durango; ¶ Laboratorios Liomont, S.A. de C.V., Ciudad de México, México.

RESUMEN

Introducción: oseltamivir es un potente inhibidor de la neuraminidasa del virus de influenza, que acorta la duración de los síntomas de influenza. **Objetivo:** describir los resultados clínicos del uso de oseltamivir suspensión en niños con influenza o enfermedad tipo influenza. **Material y métodos:** estudio clínico, observacional, prospectivo y multicéntrico. Población: niños de dos a 12 años con diagnóstico de influenza o enfermedad tipo influenza que recibieron oseltamivir suspensión (Seltaferon®) durante cinco días. Las variables de resultado fueron: evolución clínica (evaluado por escala CARIFS) y la frecuencia de eventos adversos (EA). **Resultados:** se incluyeron 35 pacientes; promedio de edad, 5.2 ± 2.7 años. Para el día 5, 32 pacientes tuvieron mejoría clínica; en cuanto a seguridad, hubo ocho pacientes en quienes se registraron 18 EA, los cuales fueron leves o moderados. **Conclusiones:** oseltamivir suspensión es un tratamiento efectivo y seguro en población pediátrica con influenza.

Palabras clave: infección respiratoria aguda, influenza, efectividad, seguridad, oseltamivir, niños.

ABSTRACT

Introduction: oseltamivir is a potent inhibitor of the neuraminidase of the influenza virus, which shortens the duration of influenza symptoms. **Objective:** to describe the clinical outcome of using oseltamivir suspension in children with influenza or influenza-like illness. **Material and methods:** clinical, observational, prospective, and multicenter study. Population: children aged two to 12 years diagnosed with influenza or influenza-like illness who received oseltamivir suspension (Seltaferon®) for five days. The outcome measures were clinical evolution (assessed by CARIFS scale) and frequency of adverse events (AEs). **Results:** 35 patients were included, with a mean age of 5.2 ± 2.7 years. By day 5, 32 patients had clinical improvement; Regarding safety, there were eight patients in whom 18 AEs were recorded, which were mild or moderate. **Conclusions:** oseltamivir suspension is effective and safe in pediatric population with influenza.

Keywords: acute respiratory infection, influenza, effectiveness, safety, oseltamivir, children.

Correspondencia: Dr. Livan Delgado-Roche, E-mail: ldelgado@liomont.com.mx

Citar como: Vázquez-Narváez JA, Rochín-Kobashi IA, García-Robles MB, Delgado-Roche L. Efectividad y seguridad de oseltamivir en suspensión en pacientes pediátricos con influenza o enfermedad tipo influenza. Rev Mex Pediatr. 2023; 90(5): 176-179. <https://dx.doi.org/10.35366/115500>

INTRODUCCIÓN

La influenza es causada por el virus de influenza A y el virus de influenza B. La sintomatología va desde una enfermedad respiratoria superior leve con síntomas locales (congestión nasal y tos) y generales (fiebre, cefalea, astenia, irritabilidad/malestar, anorexia, dolor abdominal, vómito, diarrea y mialgias), hasta neumonía grave y muerte, ya sea por el propio virus o por infección bacteriana secundaria. En general, se presenta de manera anual durante los meses de invierno.^{1,2} A nivel global, se estima que entre 3 y 5 millones de casos graves se deben a la infección estacional por el virus de la influenza A y B, causando unas 500,000 muertes anuales.¹

Con frecuencia, el diagnóstico clínico de influenza es impreciso debido a que la sintomatología puede ser indistinguible de infecciones causadas por otros virus respiratorios. Las pruebas de influenza pueden ayudar al diagnóstico, pero los resultados deben interpretarse tomando en cuenta la prevalencia de la infección en la población estudiada, así como por su sensibilidad y especificidad.²

Los grupos de edad más afectados son los menores de un año y los mayores de 65 años; mientras que la distribución por sexo muestra un predominio femenino (58%).³ En México, en la temporada de influenza estacional 2022-2023 se notificaron 7,148 casos positivos a influenza, 93.5% influenza A H₃N₂, 3.8% influenza A no subtipificable, 2.0% por influenza A H₁N₁ y 0.6% por influenza B.³

El oseltamivir es un inhibidor de la neuraminidasa del virus de la influenza, enzima necesaria para la replicación viral. El carboxilato de oseltamivir es la forma activa del fármaco, e interfiere con la liberación del virus de la influenza de las células huésped infectadas, con lo cual se detiene la propagación de la infección a otras células. Esta acción puede acortar hasta tres días la duración de los síntomas.⁴

Al compararse con placebo, la presentación de oseltamivir en suspensión ha demostrado ser eficaz y segura en niños de 1 a 12 años.^{5,6}

El objetivo del presente estudio fue describir el efecto clínico y seguridad (frecuencia y características de los eventos adversos [EA]) de los pacientes pediátricos con diagnóstico de influenza o de enfermedad tipo influenza que reciben tratamiento con oseltamivir en suspensión.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio. Estudio clínico, multicéntrico, observacional, descriptivo, longitudinal y prospectivo.

Población de estudio. Pacientes ambulatorios de dos a 12 años con diagnóstico de influenza o enfermedad tipo influenza.

Centros participantes. Estudio realizado en México, en tres sitios de investigación: Operadora de Hospitales Ángeles, en Morelia, Michoacán; Centro de Investigación Clínica del Pacífico, en Acapulco, Guerrero; y en el Instituto de Investigaciones Aplicadas a la Neurociencia, en Durango, Durango.

Procedimientos. Previo al inicio del tratamiento, se registraron datos clínicos (cuestionario) y, para la detección de virus de influenza se tomó una muestra para prueba rápida de influenza (QuickVue®, Quidel, sensibilidad 85% y especificidad 97%) o de PCR. Posteriormente, se inició el tratamiento.

Dosis y tiempo de administración de oseltamivir. La administración fue por vía oral, dos veces al día durante cinco días; la dosis fue de acuerdo con el peso del paciente: ≤ 15 kg, 30 mg o 5 mL; de 15.1-23 kg, 45 mg o 7.5 mL; de 23.1-40 kg, 60 mg o 10 mL y; > 40 kg, 75 mg o 12.5 mL.

Variables de resultado. Para determinar los efectos clínicos del medicamento, los pacientes fueron evaluados mediante puntuaciones de la escala canadiense de enfermedades respiratorias agudas e influenza (CARIFS, por sus siglas en inglés),⁷ diariamente durante los primeros cinco días. Para la seguridad, se registraron los EA (tipo, gravedad, e intensidad y su posible relación con el tratamiento) acorde con la normatividad vigente en México (NOM-220-SSA1-2016) y la última versión del Diccionario Médico para Actividades Regulatorias (MedDRA, por sus siglas en inglés).

Análisis estadístico. Estadística descriptiva: para las variables cuantitativas, los datos se presentan con promedio, desviación estándar y valores mínimo-máximo. Las variables cualitativas se presentan con frecuencias y proporciones. Para los análisis se utilizó el paquete estadístico SAS 9.4 (2013. SAS/ACCESS®). No se calculó el tamaño de muestra; por conveniencia, se estudiaron 35 pacientes.

Aspectos éticos. Este estudio fue conducido en apego a la Guía de Buenas Prácticas Clínicas, la declaración de Helsinki, y al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud de México. Antes de iniciar el protocolo, los padres o tutores otorgaron su consentimiento informado, y los participantes su asentimiento informado.

RESULTADOS

Del total, 17 pacientes fueron mujeres y 18 hombres; el promedio de edad media fue de 5.2 ± 2.7 años, pero 29 pacientes tenían menos de 8 años.

La mayoría (n = 33) tuvo enfermedad tipo influenza, y sólo dos tuvieron prueba positiva para influenza mediante prueba rápida; en dos pacientes se realizó PCR y fue negativa. No hubo casos excluidos ni pérdidas en el seguimiento (Figura 1).

Antes del inicio del tratamiento, 12 pacientes habían recibido tratamiento sintomático: paracetamol (n = 8) o ibuprofeno (n = 4).

En general, los síntomas presentados durante los primeros dos días correspondieron a cuadro clínico de influenza, los cuales desaparecieron posterior al inicio del tratamiento. Sólo un paciente tuvo diarrea que se presentó al tercer día del tratamiento y duró dos días; otro paciente refirió anorexia al quinto día. Veintitrés pacientes tomaron fármacos sintomáticos concomitante al oseltamivir: ibuprofeno (n = 14) y paracetamol (n = 9).

Seguridad

En ocho pacientes (22.8%) se reportaron 18 EA, los cuales ya habían sido descritos previamente.⁸ La intensidad de los EA fue leve en 16 y moderada en dos. A continuación, se describen con detalle: disminución del apetito (n = 6), cefalea (n = 5), fatiga (n = 3), dolor

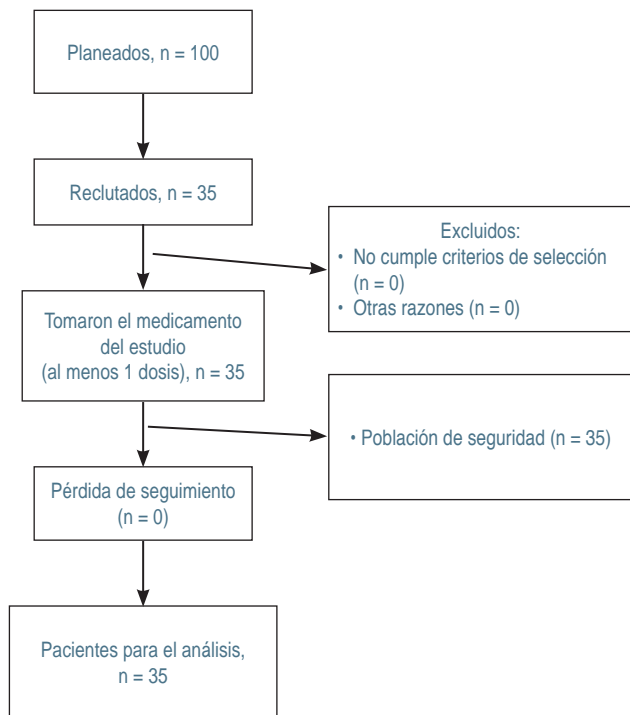


Figura 1: Flujograma del proceso de reclutamiento y seguimiento de la población estudiada.

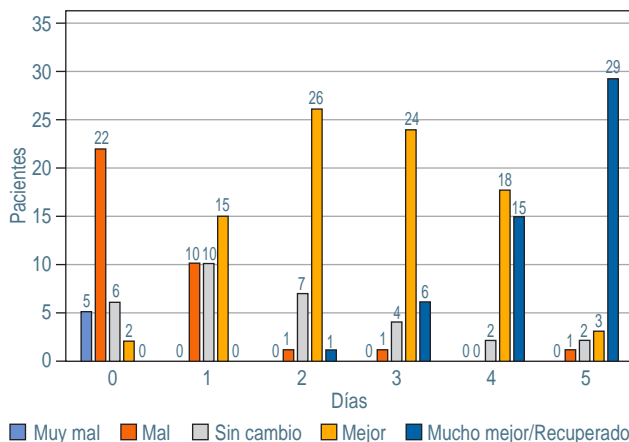


Figura 2: Número de pacientes por respuesta otorgada a la pregunta: ¿Qué tan enfermo está su hijo hoy?

abdominal (n = 2), diarrea (n = 1) y tos (n = 1). Todos estos pacientes se recuperaron sin secuelas, y en ninguno se suspendió el tratamiento por los EA. Sólo en dos pacientes se consideró que los EA estaban relacionados al oseltamivir, uno con cefalea y el otro con anorexia.

Resultados clínicos

A partir del día 1 hubo cambio hacia la mejoría, particularmente en la pregunta: “¿qué tan enfermo está su hijo hoy?” con respecto al valor basal (Figura 2). Para el día 5 de tratamiento, la mayoría de los pacientes (n = 32) reportaron que tenían mejoría clínica.

DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en el presente estudio concuerdan con lo reportado hasta ahora; por ejemplo, García-Robles y colaboradores en un estudio observacional con 98 pacientes con influenza manejados de manera ambulatoria con oseltamivir, la mediana hasta alcanzar mejoría fue de cinco días, mientras que la desaparición de los síntomas fue de siete días. Estos autores observaron 32 EA, predominando náusea, dispepsia, dolor abdominal y mareo. Se concluye que oseltamivir es efectivo y con alto nivel de seguridad.⁹

Es de señalar que los EA reportados también son síntomas de influenza, por lo que resulta difícil diferenciarlo de una reacción adversa a medicamento.

Los EA observados en el presente estudio se han reportado anteriormente en niños de dos a 12 años.^{8,10,11} En el presente estudio, los EA fueron de intensidad leve y duración corta; ninguno fue grave. Pero señalamos

que en otros estudios la cefalea y anorexia ya han sido relacionadas a la administración de oseltamivir.^{8,10,11}

Por su parte, Withley y colaboradores describen que en población infantil el tratamiento con oseltamivir generalmente bien tolerado, aunque asociado con vómito en 5.8%; sin embargo, sólo en 1.8% fue necesario la discontinuación del medicamento por los EA.⁵ Al respecto, es importante señalar que el vómito es el EA más reportado en población infantil; en nuestro estudio sólo estuvo presente en un caso en el primer día del tratamiento.¹¹

En cuanto a la eficacia de oseltamivir en suspensión, en un metaanálisis de la Colaboración Cochrane se determinó que había reducción del tiempo de la enfermedad de 29 horas (IC95% 12-47 horas, $p = 0.001$).¹¹ En el presente estudio, 32 de 35 ya se habían recuperado al quinto día del tratamiento. Se ha descrito que con el uso de este medicamento se puede prevenir la otitis media aguda en pacientes menores de cinco años, sobre todo cuando se inicia antes de 48 horas -preferiblemente 24 horas- de haber iniciado los síntomas.¹²

CONCLUSIONES

El uso de oseltamivir en suspensión es efectivo y seguro en pacientes pediátricos con influenza o enfermedad tipo influenza.

REFERENCIAS

1. Krammer F, Smith GJD, Fouchier RAM, Peiris M, Kedzierska K, Doherty PC et al. Influenza. *Nat Rev Dis Primers*. 2018; 4(1): 3.
2. Uyeki TM, Hui DS, Zambon M, Wentworth DE, Monto AS. Influenza. *Lancet*. 2022; 400(10353): 693-706.

3. Dirección General de Epidemiología. Informe Semanal de Enfermedad Respiratoria Viral. 2022 [Consulta 10 enero 2023]. Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/788739/INFLUENZA_OVR_SE52_2022.pdf
4. Sur M, Lopez MJ, Baker MB. Oseltamivir. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [Consulta 10 enero 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539909/>
5. Whitley RJ, Hayden FG, Reisinger KS, Young N, Dutkowski R, Ipe D et al. Oral oseltamivir treatment of influenza in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2001; 20(2): 127-133.
6. Fry AM, Goswami D, Nahar K, Sharmin AT, Rahman M, Gubareva L et al. 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(2): 109-118.
7. Fischer JB, Prasad PA, Coffin SE, Alpern ER, Mistry RD. Canadian acute respiratory illness and flu scale (CARIFS) for clinical detection of influenza in children. *Clin Pediatr (Phila)*. 2014; 53(12): 1174-1180.
8. FDA. Tamiflu, información para prescribir. [Consulta 10 enero 2023] Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/021087s062lbl.pdf
9. García Robles MB, Pérez de León MP, Rosete Reyes A, González de la Parra M. Seguridad del tratamiento con oseltamivir en pacientes ambulatorios mexicanos con influenza y enfermedad tipo influenza. *Enf Infecc Microbiol*. 2020; 40(3): 81-86.
10. eHealthMe. Tamiflu and loss of appetite – a phase IV clinical study of FDA data. [Consulta 10 enero 2023] Disponible en: <https://www.ehealthme.com/ds/tamiflu/loss-of-appetite/>
11. Jefferson T, Jones MA, Doshi P, Del Mar CB, Hama R, Thompson MJ et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 2014 (4): CD008965.
12. Tagarro A, Cruz-Cañete M, Otheo E, Launes C, Couceiro JA, Pérez C et al. Oseltamivir for the treatment of influenza in children and adolescents. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2019; 90(5): 317.e1-317.e8.

Conflicto de intereses: este estudio fue patrocinado por Laboratorios Liomont S.A. de C.V.