

OSELTAMIVIR: controversia con relación al beneficio de su uso en salud pública

■ Dr. César Adrián Martínez Longoria.^{1*}

RESUMEN

Las opciones de tratamiento para la influenza aún son escasas. Dentro de las alternativas disponibles para los pacientes con influenza tipo A y B, solo el oseltamivir y el zanamivir han sido aprobados para su uso en pediatría. Sin embargo, el uso de zanamivir se ha aprobado solo en mayores de siete años de edad y la perspectiva del uso de oseltamivir —y su recomendación como medicamento esencial para la salud pública por parte de la OMS— parece seguir inmersa en la controversia. Actualmente, la administración de oseltamivir oral sigue siendo la piedra angular en casos graves o complicados de infección por virus de influenza en pacientes pediátricos hospitalizados.

PALABRAS CLAVE

Influenza, antivirales, oseltamivir, H1N1.

ABSTRACT

Treatment options for influenza are still limited. Among the alternatives available for patients with influenza type A and B, only oseltamivir and zanamivir have been approved for use in pediatrics. However, the use of zanamivir has been approved only in children over seven years old, and the perspective of the use of oseltamivir —and its recommendation as an essential medicine for public health, according to WHO— apparently remains controversial. Currently, the administration of oral oseltamivir remains the cornerstone in severe or complicated cases of influenza virus infection in hospitalized pediatric patients.

KEY WORDS

Influenza, antivirals, oseltamivir, H1N1.

1 Pediatra Infectólogo, Profesor Clínico, Hospital San José, Tecnológico de Monterrey

* Correspondencia:
Ave. Ignacio Morones Prieto 3000, Despacho 601
Col. Los Doctores, C.P. 64710 Monterrey, Nuevo León, México
Teléfonos: (81) 8346-2102 / 8346-2108
e-mail: dr.cesarmartinez@medicos.tecsalud.mx

Introducción

En la actualidad las opciones de tratamiento de la influenza son escasas, limitándose al uso de oseltamivir, zanamivir y peramivir, teniendo en cuenta que las adamantanas (rimantadina y amantadina) ya no se recomiendan debido a la alta proporción de virus de influenza tipo A aislados que han sido resistentes a las mismas, iniciando en 0.4% en la temporada 1994-1995, hasta 92% en la temporada 2005-2006 y más de 99% en influenza A (H3N2) e influenza A (H1N1) en las últimas temporadas; además, estos compuestos no tienen actividad contra el virus de la influenza tipo B. De las opciones disponibles para el tratamiento de pacientes con influenza, tanto tipo A y B, solo el oseltamivir y el zanamivir han sido aprobados para su uso en pediatría. Sin embargo, el zanamivir se ha aprobado solo su uso en mayores de siete años de edad, en parte debido a que su administración es en forma de polvo inhalado. Esto deja al oseltamivir como el medicamento más usado en pediatría, recomendado por el Centro de Enfermedades Infecciosas de Estados Unidos (CDC) y por la Academia Americana de Pediatría (AAP) para el tratamiento de influenza desde las dos semanas de vida, y como preventivo de influenza a partir de los tres meses de edad.^{1,2}

El oseltamivir está disponible para su uso oral en forma de cápsulas y de suspensión oral (en su forma de fosfato de oseltamivir), el cual requiere la conversión a su forma activa de carboxilato de oseltamivir por medio de hidrólisis con ayuda, principalmente, de esterasas hepáticas. El mecanismo de acción es por inhibición de la enzima neuraminidasa de los virus de la influenza, que lleva a la alteración de la agregación y liberación del virus. En su autorización por la FDA en octubre de 1999, el oseltamivir estaba indicado para el tratamiento de enfermedad aguda no complicada debida a influenza en adultos con síntomas por no más de dos días; dicha indicación estuvo basada en estudios cuya predominante infección fue por influenza A, y en estudios de reto en los cuales se documentó actividad contra influenza A y B. En esta información inicial no se establecía la seguridad y eficacia del oseltamivir en pacientes pediátricos.^{3,4} Posteriormente aparecieron reportes de reducción del riesgo de infecciones del tracto respiratorio inferior, resultando en disminución del uso de antibióticos y de admisiones al hospital en adultos en un artículo que analizaba 10 estudios clíni-

cos en 2003.⁵ Más adelante, con la amenaza de la influenza aviar H5N1 en el sureste asiático, el oseltamivir se usó por varios países en esta enfermedad y en otros tantos (Reino Unido, Estados Unidos, Canadá, Australia e Israel) además empezaron a almacenarlo por el riesgo de una pandemia.

Es en el año 2006 cuando en un reporte de *The Cochrane database of systematic reviews* se documentó la falta de eficacia del oseltamivir como profilaxis contra la enfermedad similar a la influenza (influenza like illness, ILI por sus siglas en inglés), con una eficacia para influenza sintomática de 73% a 76% y sin efecto para influenza asintomática, así como eficacia para profilaxis po-

“ El mecanismo de **acción del oseltamivir** es por inhibición de la enzima neuraminidasa de los virus de la influenza, que lleva a la alteración de la agregación y liberación del virus. ”

sexposición de 58% y 84%, en dos estudios. Tampoco se hallaron datos suficientes para asegurar la prevención de complicaciones para los cuales se hayan requerido antibióticos en los casos de influenza. El principal efecto adverso fue náusea, sin embargo no se pudo llegar a ninguna conclusión respecto a los efectos de toxicidad en el sistema nervioso central, cada vez más frecuentemente reportados en esas fechas.⁶ Esta información inició la controversia de la efectividad del oseltamivir en el uso de rutina para la influenza estacional, principalmente con relación al Listado Medicamentos Esenciales (LME) publicado por la OMS (que contiene los medicamentos considerados como más efectivos y seguros para manejar las más importantes necesidades en un sistema de salud, y que es usada por países en todo el mundo) en el cual se incluye el oseltamivir desde el 2012.⁷ Con la pandemia en 2009 por el nuevo virus de influenza A/H1N1, diversas organizaciones (NICE, CDC, OMS y el Centro Europeo para la Prevención de Enfermedades) emitieron la recomendación del uso de oseltamivir para este novel virus.⁸

El grupo de Cochrane Collaboration, llamado Grupo de Revisión de Cochrane de Infecciones Respiratorias Agudas, propone en el año 2012 el retiro del oseltamivir de la LME de la OMS, debido a la falta de beneficios probados en la salud pública con relación a la reducción del riesgo de complicaciones, hospitalizaciones o muerte y reducción de transmisión del virus de influenza al usarlo como tratamiento profiláctico, con base en los datos arrojados por estudios previos publicados por Kaiser en 2003.^{5,9} Dicha controversia continúa durante los siguientes años a pesar de las recomendaciones de la OMS derivadas de la pandemia de 2009 en México y otros países, donde incluso recomiendan mantener en almacén oseltamivir para el riesgo de nuevos casos de enfermedad por influenza A/H1N1.^{10,11}

Es en diciembre de 2016 cuando nuevamente el Grupo de Revisión de Cochrane de Infecciones Respiratorias Agudas propone la eliminación del oseltamivir de la LME de la OMS, debido a la falta de capacidad probada para reducir el riesgo de complicaciones, hospitalización o muerte “confirmada o sospechosa de infección por el virus de influenza”. Con base en varios estudios, encontraron que el oseltamivir disminuyó el tiempo de alivio de los primeros síntomas en 16.8 horas (IC: 95%, 8.4-25.1 horas, $p < 0.001$); en estudios de tratamiento no hubo diferencia en admisiones hospitalarias en adultos (diferencia del riesgo: 0.15%, IC: 95%, -0.91%-0.78%, $p = 0.84$) y pocos datos con relación a la profilaxis en niños. El efecto respecto a la neumonía en niños y para la profilaxis no fue estadísticamente significativo. En otros estudios de profilaxis, el oseltamivir redujo 55% la influenza sintomática en los participantes (3.05%, 1.83%-3.88%; número necesario de tratamientos para beneficiar [NNTB]: 33, 26-55) pero no hubo diferencia en la influenza asintomática ni evidencia en la reducción de la transmisión. Con relación a los eventos adversos, el oseltamivir aumentó

el riesgo de náusea (3.66%) y vómito (4.56%), así como de eventos adversos psiquiátricos (1.06%).^{12,13}

La OMS recomienda actualmente el uso de oseltamivir oral para el tratamiento de pacientes con enfermedad progresiva o grave debida a infección por el virus de influenza, y en aquellos con enfermedad menos grave quienes están en riesgo de desarrollar enfermedad grave o complicada, incluidas mujeres embarazadas. La OMS recomienda también el uso de inhibidores de la neuraminidasa (IN), principalmente oseltamivir oral, como parte de la respuesta inicial al brote de infecciones por virus nuevo de influenza A con amenaza de potencial pandémico.

Al momento actual la información disponible de la eficacia y efectividad terapéutica y como quimioprofilaxis del oseltamivir oral, las propiedades farmacológicas y el perfil de tolerabilidad indica que actualmente es el antiviral para virus de influenza más útil con respecto a su uso en salud pública global, por lo que la OMS lo considera un medicamento esencial para la influenza a nivel mundial. Hasta este momento, el oseltamivir oral es el único IN disponible que puede usarse de manera sencilla en todo el mundo. No existen otras opciones de antivirales con mecanismo de acción distinto disponibles para el tratamiento y quimioprofilaxis de influenza estacional y virus nuevos de influenza A con potencial pandémico.¹⁴

En el último reporte del 21º Comité de Expertos de la OMS para la Selección y Uso de Medicinas Esenciales de marzo del 2017, el oseltamivir fue degradado de grupo, y de estar anteriormente en la lista central ahora pasó a la lista complementaria, por lo que sigue siendo un medicamento para la enfermedad prioritaria (como lo es la influenza) pero con un consistente alto costo y menos costo-efectividad, de acuerdo con diversos estudios que han evidenciado una reducción en la magnitud del efecto del oseltamivir en variables clínicas relevantes, que restringen su uso a enfermedad grave debida a infección por virus de influenza confirmada o sospechosa en pacientes hospitalizados críticamente enfermos. Dicha información servirá para la actualización de las guías del manejo de influenza pandémica y estacional de la OMS y, a menos que exista nueva información que soporte el uso de oseltamivir para estas indicaciones, la nueva reunión del Comité de Expertos podría retirar el oseltamivir de la LME.¹⁵⁻¹⁸

Finalmente, aunque la perspectiva del manejo de las infecciones por virus de influenza con oseltamivir ha estado inmersa en controversia en los últimos años, sigue apareciendo información sobre la eficacia del oseltamivir con relación a la disminución de la mortalidad en pacientes hospitalizados, la duración de síntomas en alrededor de un día en la población general, así como su utilidad profiláctica para reducir los casos de transmisión de influenza sintomática.^{19,20}

Conclusión

Aunque la perspectiva del uso de oseltamivir como antiviral para las infecciones por el virus de influenza y su recomendación como “medicamento esencial” para la salud pública por parte de la OMS seguirá inmerso en controversia conforme más evidencia salga a la luz, hasta el momento actual la administración de oseltamivir oral en casos graves o complicados de infección por virus de influenza en pacientes pediátricos sigue siendo la piedra angular del manejo en pacientes hospitalizados.

No existen otras opciones de **antivirales** con mecanismo de acción distinto disponibles para el tratamiento y quimioprofilaxis de influenza estacional y virus nuevos de influenza A con potencial pandémico

REFERENCIAS

- 1 Fiore AE, Fry A, Shay D, Gubareva L, Bresee JS, Uyekli TM; 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.
- 2 Committee on Infectious Diseases. Recommendations for Prevention and Control of Influenza in Children, 2017 – 2018. *Pediatrics* 2017;140(4). pii: e20172550.
- 3 Roche receives FDA approval of Tamiflu, first pill to treat the most common strains of influenza. Press release, October 1999. Internet. En línea, disponible en: <http://www.gilead.com/news/press-releases/1999/10/roche-receives-fda-approval-of-tamiflu-first-pill-to-treat-the-most-common-strains-of-influenza-ab> Consultado el 02 de enero de 2018.
- 4 Drugs at FDA: Tamiflu. FDA. Archived from the original on 5 September 2014. Retrieved 7 December 2014.
- 5 Kaiser L, Wat C, Mills T, Mahoney P, Ward P, Hayden F. Impact of oseltamivir treatment on influenza-related lower respiratory tract complications and hospitalizations. *Arch Intern Med* 2003;163(14):1667-72.
- 6 Jefferson T, Jones MA, Doshi P, Del Mar CB, Hama R, Thompson MJ, *et al*. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(4):CD008965.
- 7 Hsu J, Santesso N, Mustafa R, Brozek J, Chen YL, Hopkins JP, *et al*. Antivirals for treatment of influenza: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Ann Intern Med* 2012;156(7):512-24.
- 8 WHO Guidelines for pharmacological management of pandemic influenza A (H1N1) 2009 and other influenza viruses. Revised February 2010. WHO.
- 9 Application for inclusion, change or deletion of a medicine in the WHO Model List of Essential Medicines. Cochrane Collaboration: Acute Respiratory Infections Cochrane Review Group. Dec 6, 2012. pp. 1-16.
- 10 Gutiérrez-Mendoza LM, Schwartz B, Méndez de Lira Jde J, Wirtz VJ. Oseltamivir storage, distribution and dispensing following the 2009 H1N1 influenza outbreak in Mexico. *Bull World Health Organ* 2012;90(10):782-7.
- 11 Del Mar C, Doshi P, Hama R, *et al*. Cochrane Neuraminidase Inhibitors Review Team to WHO. March 18, 2013.
- 12 Jefferson T, Jones M, Doshi P, Spencer EA, Onakpoya I, Heneghan CJ. Oseltamivir for influenza in adults and children: systematic review of clinical study reports and summary of regulatory comments. *BMJ* 2014;348:g2545.
- 13 Application for inclusion, change or deletion of a medicine in the WHO Model List of Essential Medicines. Cochrane Collaboration: Acute Respiratory Infections Cochrane Review Group. Dec 2, 2016. pp. 1-8.
- 14 Submission for the 21st Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines: comments on the application to delete Oseltamivir for the essential medicines list (EML) – 2017.
- 15 Ebell MH. WHO downgrades status of oseltamivir. *BMJ* 2017;358:j3266.
- 16 World Health Organization. WHO Model List of Essential Medicines. 20th List. March, 2017. Internet. En línea, disponible en: <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en> Consultado el 02 de enero de 2018.
- 17 World Health Organization. WHO Model List of Essential Medicines for Children. 6th List. March, 2017. Internet. En línea, disponible en: <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en> Consultado el 02 de enero de 2018.
- 18 World Health Organization. Executive Summary 21st meeting of the WHO Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines. March 2017. Internet. En línea, disponible en: http://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/21/eml21applications/en Consultado el 02 de enero de 2018.
- 19 Doll MK, Winters N, Boikos C, *et al*. Safety and effectiveness of neuraminidase inhibitors for influenza treatment, prophylaxis, and outbreak control: a systematic review of systematic reviews and/or meta-analyses. *J Antimicrob Chemother* 2017;72(11):2990-3007.
- 20 Malosh RE, Martin ET, Heikkinen T, Brooks WA, Whitley RJ, Monto AS. Efficacy and safety of oseltamivir in children: systematic review and individual patient data meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Infect Dis* 2017.