

Oseltamivir para infección por Influenza

Recomendación - 05 de julio 2023
Hospital Alemán
Servicio de Clínica Médica

Felicitas M. Viton

Introducción

Enfermedad respiratoria aguda causada por el virus Influenza A o B que suele darse en brotes, habitualmente en invierno.

El Influenza se divide en subtipos según dos proteínas de su superficie: hemaglutinina (H) y neuraminidasa (N). Existen 18 subtipos de H y 11 subtipos de N, por lo que se han identificado más de 120 subtipos de Influenza A.

En humanos, los subtipos que más circulan son el H1N1 y H3N2.

El virus Influenza A es el único que ha generado pandemias, y éstas se dan cuando un nuevo subtipo se desarrolla con la capacidad de rápida circulación y baja inmunidad en la población.

Epidemiología

La mortalidad anual por Influenza es de 0.1-6.4 por 100.000 en <65 años, 2.9-44 por 100.000 en 65-75 años, y 17.9-223.5 por 100.000 en >75 años.

Se estima un total de 650.000 muertes por año.



Ministerio de Salud
Argentina

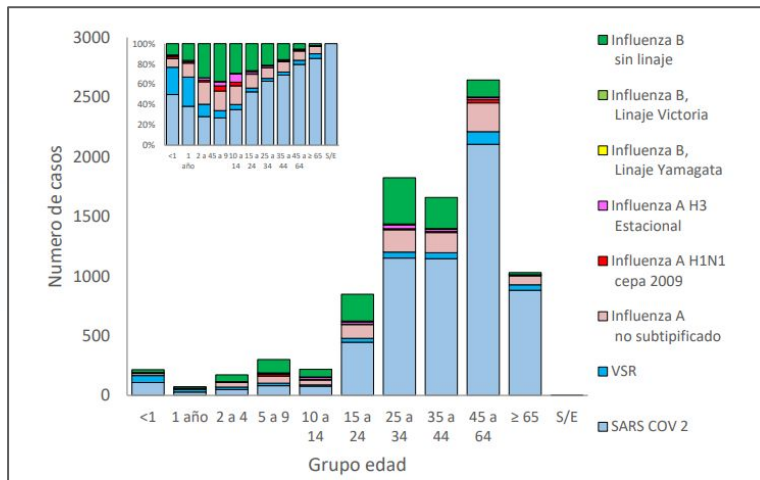
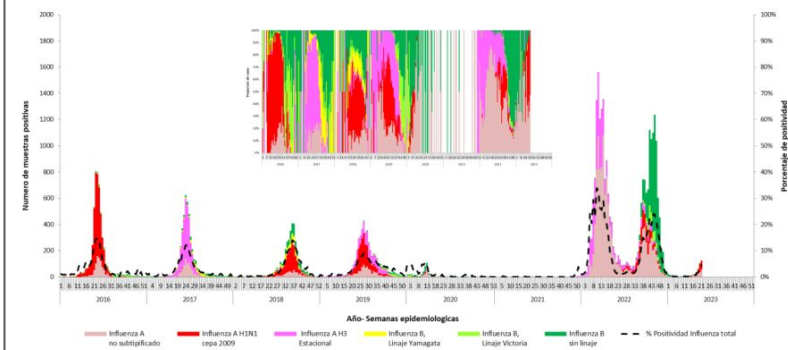


Gráfico 5. Distribución de notificaciones de virus influenza según tipos, subtipos y linajes y % de positividad para influenza por Semana epidemiológica. Años 2016 a 2022. SE21 de 2023. Argentina.



Fuente: Elaboración propia del Área de Vigilancia de la Salud de la Dirección de Epidemiología en base a información proveniente del Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud SNVS2.0 y SNVS-SIVILA.

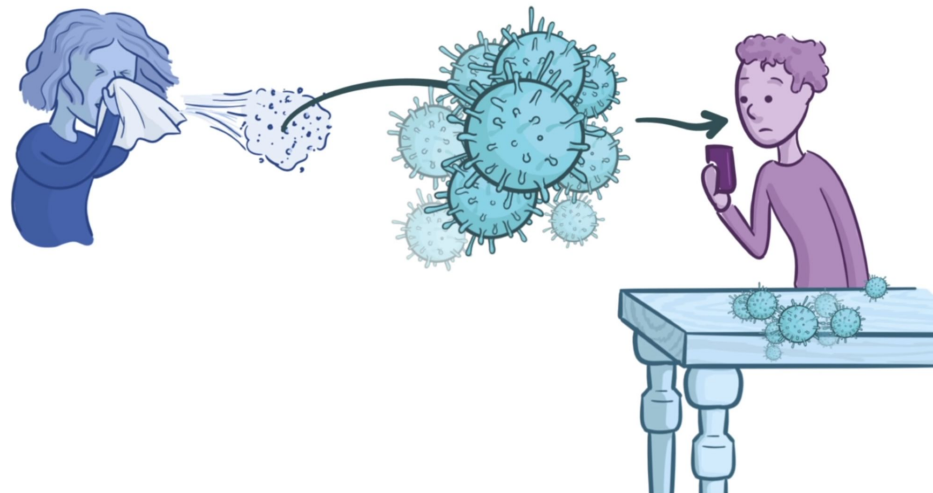
Transmisión

Persona a persona a través de gotas que son inhaladas o entran en contacto con mucosas.

Se transmite a través de la tos, estornudos o habla, cuando las personas mantienen un contacto estrecho.

Aislamiento de pacientes en el hospital:

Aislamiento respiratorio por gotas. 



Manifestaciones clínicas

Enfermedad no complicada

Incubación: 2 días

- Fiebre
- Tos
- Mialgias
- Odinofagia
- Congestión nasal
- Síntomas gastrointestinales (MF en niños)



Manifestaciones clínicas

Enfermedad complicada

Neumonía +/- sobreinfección bacteriana

- Tos
- Disnea
- Taquipnea
- Fiebre

Sospechar si los síntomas persisten más de 5 días.

Sospechar sobreinfección si los síntomas comienzan a mejorar y luego presenta recaída.



Diagnóstico

¿A qué pacientes deberíamos testear para Influenza?

Solo si condiciona decisiones en el manejo clínico (ej: antibioticoterapia, aislamiento de inmunocomprometidos, etc) o para estudio epidemiológico.

El testeo no debería condicionar ni retrasar el aislamiento e inicio del tratamiento indicado para el paciente.

Métodos:

- RT-PCR
- Detección de antígeno
- Cultivo viral (no para manejo clínico)

Tratamiento

Pacientes ambulatorios:

Tratamiento sintomático + hidratación

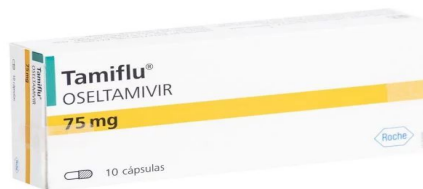
Pacientes internados:

Inhibidores de la neuraminidasa: **Oseltamivir**, Zanamivir, Peramivir, Baloxavir

No retrasar el inicio del tratamiento, y no discriminar según los días de síntomas.

Oseltamivir: vía oral

75 mg cada 12 horas por 5 días



Prevención

Vacunación anual contra la gripe

Trivalente (dos subtipos de virus A y uno del tipo B)

Cuadrivalente (dos subtipos del virus A y dos del tipo B)



CALENDARIO NACIONAL DE VACUNACIÓN

El Estado Nacional garantiza **VACUNAS GRATUITAS** en centros de salud y hospitales públicos de todo el país

Vacunas Edad	BCG (1)	Hepatitis B	Neumococo Conjugada 13 valente (2)	Quíntuple o Pentavalente (3)	IPV (4)	Rotavirus	Meningococo ACYW	Antigripal	Hepatitis A	Triple Viral (5)	Varicela	Triple Bacteriana Celular (6)	Triple Bacteriana Acelular (7)	Virus Papiloma Humano	Doble Bacteriana (8)	EXCLUSIVO ZONAS DE RIESGO	
	única dosis (A)	dosis neonatal (B)														Fiebre Amarilla (+)	Fiebre Hemorrágica Argentina
Recién nacido	única dosis (A)	dosis neonatal (B)															
2 meses			1º dosis	1º dosis	1º dosis	1º dosis (D)											
3 meses							1º dosis										
4 meses			2º dosis	2º dosis	2º dosis	2º dosis (E)											
5 meses							2º dosis										
6 meses				3º dosis	3º dosis												
12 meses			refuerzo						única dosis	1º dosis							
15 meses							refuerzo				1º dosis						
15-18 meses				1º refuerzo				dosis anual (F)									
18 meses																1º dosis (N)	
24 meses																	
5 años (ingreso escolar)					1º refuerzo					2º dosis	2º dosis	2º refuerzo					
11 años							única dosis						refuerzo	2 dosis (M)		refuerzo (O)	
A partir de los 15 años								dosis anual (G)		iniciar o completar esquema (J)							única dosis (P)
Adultos		iniciar o completar esquema (C)	Esquema secuencial												refuerzo cada 10 años		
Embarazadas								una dosis (H)					una dosis (K)				
Puerperio								una dosis (I)		iniciar o completar esquema (J)							
Personal de salud								dosis anual					una dosis (L)				

Prevención

¿Por que de forma anual?

Influenza A

Drift - cambios pequeños

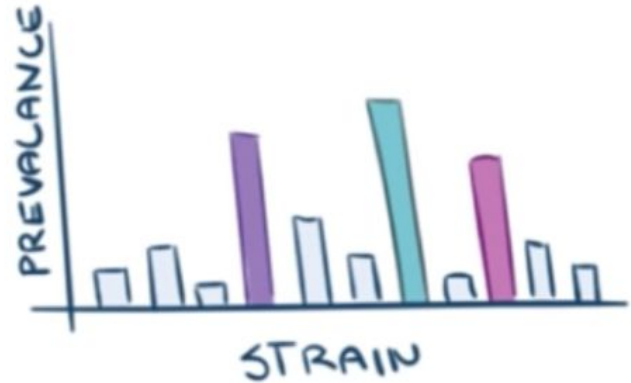
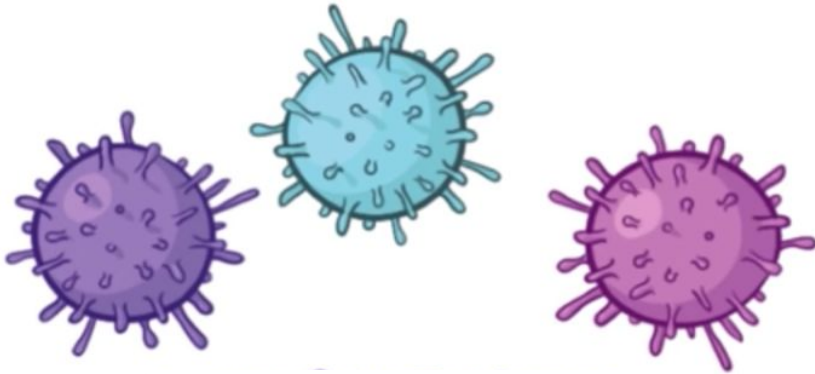
Se generan cambios de nucleótidos individuales en los genes que codifican a los sitios antigénicos de la H y la N.

Shift - cambios grandes

Dos subtipos infectan una misma célula, y al replicarse el genoma pueden combinarse y pueden aparecer cepas con características nuevas.

Prevención

¿Por qué de forma anual?



Pregunta PICO

P

Pacientes adultos con Influenza

I

Oseltamivir

C

Tratamiento estándar

O

Tiempo de resolución de síntomas, hospitalización, complicaciones, mortalidad, efectos adversos



Cochrane Database of Systematic Reviews

Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in adults and children (Review)

Tipo de estudio: revisión sistemática con meta-análisis

Objetivo: evaluar los beneficios de la utilización de inhibidores de la neuraminidasa para Influenza.

Método: para el estudio del efecto del Oseltamivir, se incluyeron 20 ensayos clínicos randomizados que compararon el uso de Oseltamivir con placebo. Se realizó una búsqueda exhaustiva y detallada de estudios publicados y no publicados hasta el 2013. Se incluyeron 4454 pacientes de todas las edades, y solo se excluyeron pacientes inmunocomprometidos.

Outcomes primarios: alivio sintomático, hospitalización, complicaciones (neumonía, sinusitis, bronquitis, OM).

Outcomes secundarios: resistencia a la droga, virulencia, mortalidad.

Riesgo de sesgo

¿La pregunta clínica es relevante?



¿La búsqueda fue exhaustiva y detallada?



¿Se evaluó la calidad de los trabajos primarios?



¿La evaluación es reproducible?



¿Los resultados están mostrados de manera aplicable?



Resultados

Resumen de los resultados :

Oseltamivir comparado con tratamiento estándar para infección por Influenza

Paciente o población : infección por Influenza

Configuración: Revisión sistemática con meta-análisis

Intervención: Oseltamivir

Comparación: tratamiento estándar

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados * (95% CI)		Efecto relativo (95% CI)	Nº de participantes (estudios)	Certeza de la evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con tratamiento estándar	Riesgo con Oseltamivir				
Tiempo de resolución clínica evaluado con : horas	La media tiempo de resolución clínica era 0 horas	MD 16.76 horas menos (25.1 menos a 8.42 menos)	-	3954 (8 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕⊕⊕⊖ Moderado ^a	Es probable que el Oseltamivir resulte en una leve reducción en el tiempo de resolución clínica.
Neumonía	22 por 1000	12 por 1000 (7 a 20)	RR 0.55 (0.33 a 0.90)	4452 (8 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕⊕⊕⊖ Moderado ^a	Es probable que el Oseltamivir resulte en una reducción en la incidencia de neumonía.
Hospitalización	18 por 1000	17 por 1000 (11 a 28)	RR 0.92 (0.57 a 1.50)	4394 (7 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕⊕⊖⊖ Baja ^{a,b}	El Oseltamivir podría dar como resultado una diferencia pequeña o ninguna diferencia en la hospitalización.

Explicaciones

a. Riesgo de sesgo (ciego y randomización)

b. Imprecisión

Resultados

Mortalidad:

Se reportó solo 1 muerte en la rama control, por lo que no se pudo meta-analizar.

No se encontraron ensayos clínicos randomizados que evalúen mortalidad, probablemente debido a que el riesgo basal de las poblaciones incluidas es bajo (se excluyen pacientes críticos o inmunocomprometidos).

Resultados

Resumen de los resultados :

Oseltamivir comparado con tratamiento estándar para infección por Influenza

Paciente o población : infección por Influenza

Configuración: Revisión sistemática con meta-análisis

Intervención: Oseltamivir

Comparación: tratamiento estándar

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados * (95% CI)		Efecto relativo (95% CI)	Nº de participantes (estudios)	Certeza de la evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con tratamiento estándar	Riesgo con Oseltamivir				
Efectos adversos (nauseas)	64 por 1000	101 por 1000 (73 a 138)	RR 1.57 (1.14 a 2.15)	4452 (8 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕⊕⊕⊖ Moderado ^a	Es probable que el Oseltamivir resulte en un incremento de las nauseas.
Efectos adversos (vómitos)	32 por 1000	77 por 1000 (56 a 108)	RR 2.43 (1.75 a 3.38)	4452 (8 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕⊕⊕⊖ Moderado ^a	Es probable que el Oseltamivir resulte en un incremento de los vómitos.
Efectos adversos (diarrea)	71 por 1000	47 por 1000 (32 a 69)	RR 0.67 (0.46 a 0.98)	4452 (8 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕⊕⊕⊕ Moderado ^a	Es probable que el Oseltamivir resulte en una reducción de la diarrea.

Explicaciones

a. Riesgo de sesgo (ciego y randomización)

Recomendación

RESUMEN DE JUICIOS

PROBLEM	JUICIO						
	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
RESOURCES REQUIRED	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
COST EFFECTIVENESS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

Recomendación

Recomendación **CONDICIONAL EL CONTRA** del uso de Oseltamivir para infección por el virus Influenza.

HA Hospital Alemán

Deutsches Hospital

MUCHAS GRACIAS

