



OSELTAMIVIR: Información actualizada sobre su uso en la gripe A (H1N1)

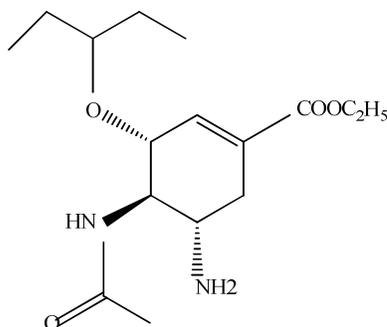
(8 de Julio 2009)

Caffaratti, M.; Mazzieri, M.R.

***Aclaración:** En mayo de 2004, el CIME publicó un boletín sobre oseltamivir y el que se presenta a continuación incluye una actualización de la información anterior.*

Introducción

Oseltamivir es un fármaco de acción antiviral, de administración oral. Su condición de venta es “bajo receta”, es decir, que debe ser recetado por un profesional médico.



En los años 1999 y 2000, la Administración de Medicamentos y Alimentos de EEUU (FDA) aprobó oseltamivir para el tratamiento y prevención de infecciones sin complicaciones debido a virus influenza A o B, en adultos, adolescentes y niños mayores de 1 año.¹ En el año 2009, la FDA otorgó la aprobación de emergencia para su uso en el tratamiento o la prevención de la gripe A (H1N1) también conocido como influenza porcina o gripe porcina.²

Los virus de la influenza porcina tipo A (H1N1) que se han detectado en seres humanos en los Estados Unidos y en México son resistentes a la amantadina y a la rimantadina, por lo que estos medicamentos no serán eficaces contra estos virus de la gripe porcina. Las pruebas de laboratorio de estos virus de la influenza porcina tipo A (H1N1) indican hasta ahora que son susceptibles (sensibles) al oseltamivir y zanamivir.² El zanamivir es un antiviral que se administra por vía inhalatoria, y que posiblemente estará disponible en Argentina en poco tiempo.

Según estudios clínicos, el oseltamivir, un inhibidor de la neuraminidasa, ha demostrado reducir la duración y la severidad de la enfermedad gripal. Redujo la media de duración de la enfermedad en aproximadamente un día (1,3 días), comparado con pacientes que recibieron placebo.^{3,4}

En contraposición a amantadina y rimantadina (otros antivirales) que poseen actividad frente a influenza A solamente, oseltamivir tiene actividad contra influenza A y B.

El tratamiento con oseltamivir debe comenzarse dentro de las 48 horas posteriores al comienzo de los síntomas gripales, ya que no hay evidencia que avale la eficacia de oseltamivir en tratamientos comenzados luego de este período.¹

Especialidades medicinales autorizadas por ANMAT y disponibles en Argentina^{5,6}

Las especialidades medicinales de laboratorios Roche, LKM y Finadiet, son distribuidas actualmente por el Ministerio de Salud a través de los hospitales. Las especialidades medicinales de Elea y Sidus comenzaran la comercialización de sus productos a finales de julio de 2009.

Nombre comercial	Laboratorio	Forma farmacéutica	Disponibilidad
Tamiflu	Roche	Cápsulas x 10	Distribuido por el Ministerio de Salud
Agucort	LKM	Cápsulas x 10	Distribuido por el Ministerio de Salud
Agucort	LKM	Suspensión oral	Distribuido por el Ministerio de Salud
Oseltamivir Finadiet	Finadiet	Cápsulas x10	Distribuido por el Ministerio de Salud
Oseltamivir Elea	Elea	Cápsulas x10	Disponible a fines de julio
Oseltamivir Sidus	Sidus	Cápsulas x 10	Disponible a fines de julio

Indicaciones y uso

- *Tratamiento de la gripe:* Oseltamivir está indicado en el tratamiento de la enfermedad aguda, sin complicaciones de infección por virus influenza en adultos y niños mayores de 1 año, siempre que no hayan transcurrido más de dos días desde la aparición de los síntomas.
- *Profilaxis post-exposición de la gripe:* Oseltamivir está indicado en la profilaxis post-exposición en adultos y niños mayores de 1 año, tras el contacto con un caso de gripe diagnosticado clínicamente, cuando el virus de la gripe está circulando en la comunidad.²

Propiedades farmacológicas

El fosfato de oseltamivir es un profármaco, siendo la forma activa el carboxilato de oseltamivir. Actúa como inhibidor selectivo de las enzimas llamadas neuraminidasas del virus influenza, que son glucoproteínas ubicadas en la superficie del virión. La actividad de la neuraminidasa es importante para la entrada del virus en la célula no infectada, para la liberación de las partículas virales recién formadas desde las células infectadas, y para la diseminación posterior del virus infeccioso por el organismo.⁴

Farmacocinética

El oseltamivir se absorbe rápidamente en el tubo digestivo después de la administración oral y es ampliamente metabolizado en el hígado, obteniéndose la forma activa, el carboxilato de oseltamivir. Al menos el 75% de la dosis oral alcanza la circulación sistémica como carboxilato. La unión a las proteínas plasmáticas es del 3% para el carboxilato y del 42% para el fármaco original. Tiene una semivida plasmática de 1 a 3 h. El carboxilato no se metaboliza más y se elimina principalmente por la orina.¹

Contraindicaciones^{1-4,7}

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias^{1-4,7}

- No se ha establecido la seguridad y la eficacia de oseltamivir en el tratamiento de pacientes con enfermedad cardíaca crónica y/o enfermedad respiratoria. No se observó en esta población ninguna diferencia en la incidencia de complicaciones entre los grupos de tratamiento activo y placebo.
- No hay información disponible respecto a la eficacia y seguridad de oseltamivir en pacientes con alguna condición médica suficientemente severa o inestable, que se considere en estado de riesgo inminente de requerir hospitalización.
- No se ha establecido la seguridad y la eficacia de oseltamivir, ni en el tratamiento ni en la prevención de la gripe, en pacientes inmunocomprometidos.
- Se recomienda ajustar las dosis de prevención y tratamiento en adultos con insuficiencia renal grave. No existen datos suficientes en niños con insuficiencia renal para poder establecer la dosis recomendada.
- No ha sido evaluada la seguridad y farmacocinética de oseltamivir en pacientes con insuficiencia hepática grave.
- El oseltamivir no es un sustituto de la vacuna anual de la gripe.
- Infecciones bacterianas graves pueden comenzar con los síntomas de la gripe o pueden coexistir como complicaciones durante la enfermedad gripal. No existe evidencia de la eficacia de oseltamivir en otras enfermedades causadas por agentes distintos del virus influenza.
- El tratamiento con oseltamivir debe comenzarse dentro de las 40 horas posteriores al comienzo de los síntomas gripales, ya que no hay evidencia que avale su eficacia en tratamientos comenzados luego de este período.

Precauciones en pediatría^{1-4,7}

- Se han informado **reacciones adversas neuropsiquiátricas** asociadas al uso de oseltamivir, en pacientes con gripe. Según lo descrito en los reportes post-

comercialización principalmente provenientes de Japón, los síntomas incluyen delirio y comportamiento anormal que conducen a lesión, y en algunos casos dan resultados fatales. Estos acontecimientos tuvieron a menudo un inicio precipitado y una rápida resolución y fueron reportados sobre todo en pacientes pediátricos y adolescentes. Se desconoce la contribución relativa de la gripe versus el oseltamivir en el desarrollo de este tipo de comportamientos.

Los pacientes con gripe deben ser supervisados de cerca para detectar comportamiento anormal. Si ocurren los síntomas neuropsiquiátricos, debe evaluarse los riesgos y las ventajas de la continuación del tratamiento con oseltamivir.

- No se ha establecido la eficacia y seguridad de oseltamivir en **niños menores de 1 año**.

Según estudios en animales, la administración oral de dosis únicas muy altas de fosfato de oseltamivir no tuvieron efectos adversos en ratas adultas, mientras que en crías de rata (de 7 días de edad) produjeron toxicidad, incluyendo casos de muerte. La inmadurez de la barrera hemato-encefálica en animales jóvenes podría ser susceptible a una mayor penetración de oseltamivir y producir altas concentraciones de la prodroga en el cerebro.

La administración de una dosis única de fosfato de oseltamivir de 1g/Kg (250 veces la dosis recomendada en niños) en crías de rata (de 7 días de edad) produjeron concentraciones en el cerebro 1500 veces mayor que las concentraciones observadas en ratas adultas. En crías de ratas de 7 a 21 días de edad no se observaron reacciones adversas cuando se administraron dosis de 500mg/Kg.

La implicancia clínica de estos estudios en humanos es incierta. En general se recomienda que el oseltamivir no se administre a niños menores de 1 año. Sin embargo, algunas excepciones clínicas pueden estar justificadas, como en el tratamiento de la gripe A (H1N1) o gripe porcina.

En abril de 2009 la FDA emitió una autorización de emergencia para el uso de oseltamivir en el tratamiento y prevención de la gripe A (H1N1) o gripe porcina en niños menores de 1 año.

- Ante cualquier caso sospechoso o confirmado de influenza en pacientes pediátricos no se debe utilizar aspirina.

Embarazo y lactancia

Oseltamivir está clasificado dentro de la categoría C de riesgo de embarazo, no existen datos suficientes sobre el uso de oseltamivir en mujeres embarazadas. No debe utilizarse en el embarazo salvo que el beneficio potencial para la madre, justifique el riesgo potencial para el feto.¹ La decisión de utilizar oseltamivir durante el embarazo, debería ser analizada caso por caso.⁷

El CDC (Centro para el Control de Enfermedades de EEUU) ha declarado que en el tratamiento o profilaxis contra el virus de la gripe A (H1N1) los beneficios superan los riesgos del antiviral. Y recomienda oseltamivir para el tratamiento de mujeres embarazadas infectadas con el virus de la gripe A (H1N1).³

Algunos expertos sugieren que zanamivir, podría ser el tratamiento de elección cuando se indica un inhibidor de la neuraminidasa en mujeres embarazadas (Ej: pandemia de influenza), debido a que este antiviral al ser administrado por vía inhalatoria, presenta una menor absorción sistémica.⁷

Estudios en ratas, han demostrado que oseltamivir y oseltamivir carboxilato se excretan en la leche materna, se desconoce si esto ocurre en humanos, por lo que sólo debería administrarse durante la lactancia si el beneficio potencial para la madre justifique el riesgo potencial para el lactante.^{1-4,7}

Interacciones

Las propiedades farmacocinéticas de oseltamivir, como son la escasa unión a proteínas y el metabolismo independiente de los sistemas del citocromo P450 y de la glucuronidasa, indican que las interacciones clínicamente relevantes a través de estos mecanismos son poco probables.

La administración concomitante de probenecid, un potente inhibidor de la vía aniónica de la secreción tubular renal, duplica aproximadamente la exposición al metabolito activo de oseltamivir.

No se requieren ajustes de dosis en la administración concomitante con probenecid en pacientes con la función renal normal.¹

Las concentraciones de oseltamivir no se alteran con la administración concomitante de alimentos.⁴

Posología y forma de administración

Para el tratamiento de casos sospechosos o documentados de gripe A (H1N1):

- **Adultos y adolescentes (de 13 a 17 años):** 75 mg 2 veces al día durante 5 días, comenzando tan pronto como sea posible (dentro de las primeras 48 horas) tras la aparición de los síntomas.¹

Los adultos, adolescentes o niños (peso mayor a 40 kg), que no puedan tragar las cápsulas pueden recibir las dosis apropiadas de oseltamivir suspensión. Cuando la presentación de oseltamivir suspensión oral no esté disponible, los adultos, adolescentes o niños (peso mayor a 40 kg) que no puedan tragar las cápsulas pueden recibir las dosis apropiadas de oseltamivir abriendo las cápsulas y vertiendo su contenido en una cantidad pequeña apropiada (como máximo una 1 cucharita de té) de alimento edulcorado que puede ser miel, azúcar disuelta en agua, leche condensada, o yogur, para enmascarar el sabor amargo. La mezcla se debe remover y tomar inmediatamente después de su preparación, debiéndose administrar todo el contenido al paciente.⁴

- **Niños de 1 a 12 años:** En la tabla 1 se muestran las dosis recomendadas para el tratamiento de casos sospechosos o documentados de gripe A (H1N1) en niños de 1 a 12 años.^{3,4,8}

Tabla 1: Dosis recomendadas para el tratamiento antiviral de casos sospechosos o documentados de gripe A (H1N1) en niños de 1 a 12 años	
Peso corporal	Dosis*
Mayores de 1 año y peso \leq 15 kg	30 mg dos veces al día
> 16 kg a 23 kg	45 mg dos veces al día

> 24 kg a 40 kg	60 mg dos veces al día
> 40 kg	75 mg dos veces al día
*Dosis administradas durante 5 días.	

- **Lactantes menores de 1 año:** El uso en lactantes menores de 1 año ha sido autorizado por la FDA bajo "autorización para uso de emergencia" (ver precauciones en pediatría). En la tabla 2 se muestran las dosis recomendadas para el tratamiento de casos sospechosos o documentados de gripe A (H1N1) en lactantes menores de 1 año.^{3,8}

Tabla 2: Dosis recomendadas para el tratamiento antiviral de casos sospechosos o documentados de gripe A (H1N1) en lactantes menores de 1 año	
Edad	Dosis*
Menores de 3 meses	12 mg dos veces al día
3 a 5 meses	20 mg dos veces al día
6 a 11 meses	25 mg dos veces al día
*Dosis administradas durante 5 días.	

Para la prevención post-exposición a la gripe A (H1N1):

- **Adultos y adolescentes (de 13 a 17 años):** 75 mg una vez al día durante un mínimo de 10 días; el tratamiento debe comenzarse dentro de las 48 horas posteriores a la exposición a un individuo infectado.^{3,4}

- **Niños de 1 a 12 años:** En la tabla 3 se muestran las dosis recomendadas para la prevención post-exposición a la gripe A (H1N1) en niños de 1 a 12 años.^{3,4,8}

Tabla 3: Dosis recomendadas para la prevención post-exposición a la gripe A (H1N1) en niños de 1 a 12 años	
Peso corporal	Dosis*
Mayores de 1 año y peso \leq 15 kg	30 mg una vez al día
> 16 kg a 23 kg	45 mg una vez al día
> 24 kg a 40 kg	60 mg una vez al día
> 40 kg	75 mg una vez al día
*Dosis administradas durante 10 días.	

- **Lactantes menores de 1 año:** El uso en lactantes menores de 1 año ha sido autorizado por la FDA bajo "autorización para uso de emergencia" (ver precauciones en pediatría). En la tabla 4 se muestran las dosis recomendadas para la prevención post-exposición a gripe A (H1N1) en lactantes menores de 1 año.^{3,8}

Tabla 4: Dosis recomendadas para la prevención post-exposición a la gripe A (H1N1) en lactantes menores de 1 año	
Edad	Dosis*
Menores de 3 meses	Su uso no se recomienda salvo situación crítica
3 a 5 meses	20 mg una vez al día
6 a 11 meses	25 mg una vez al día
*Dosis administradas durante 10 días.	

El oseltamivir se puede administrar con o sin alimentos. Cuando se administra con alimentos se puede mejorar la tolerabilidad en algunos pacientes, reduciendo la posibilidad de sensación de malestar (náuseas o vómitos).⁴

- **Pacientes con alteración de la función renal:** La dosificación debe reducirse en pacientes con lesión renal moderada o grave; la dosis en los pacientes adultos con un aclaramiento de creatinina inferior a 30 mL/min debe ser de 75 mg una vez al día, para el tratamiento, o de 75 mg a días alternos para la prevención.

No se recomienda el uso de oseltamivir en pacientes adultos con un aclaramiento de creatinina inferior a 10 mL/min.

En niños con deterioro renal, la Academia Americana de Pediatría recomienda reducir la dosis en un 50%.^{3,4}

- **Pacientes con insuficiencia hepática:** No es necesario ajustar la dosis ni para el tratamiento ni para la prevención en los pacientes con insuficiencia hepática. No ha sido evaluada la seguridad y farmacocinética de oseltamivir, en pacientes con insuficiencia hepática grave.

No se han realizado ensayos en niños con alteraciones hepáticas.^{3,4}

Formulación de una suspensión oral de emergencia^{3,9}

La suspensión oral de emergencia debe utilizarse durante situaciones de emergencia, cuando no se encuentre disponible la suspensión de oseltamivir comercializada por laboratorio LKM aprobada por ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica de Argentina)

La suspensión obtenida con los siguientes métodos tiene una concentración de 15mg/mL y es diferente de la concentración de oseltamivir de la suspensión comercial Agucort de laboratorio LKM que es de 12mg/mL.¹⁰

Es recomendable la preparación de una suspensión para su mejor dosificación, ya que su fraccionado artesanal en cápsulas o en obleas conlleva a un error del 50% según la publicación de trabajos internacionales.

Se recomiendan las siguientes formulaciones:

A) Oseltamivir suspensión 15 mg/mL

Oseltamivir cápsulas de 75 mg	20 cápsulas
Ácido cítrico c.s. pH = 4 – 5	aprox. 0.02 %
Jarabe simple c.s.p.	100 mL

Modo de preparación:

- 1) Abrir con cuidado cada cápsula y transferir el contenido a un mortero. Triturar el sólido hasta obtener un polvo fino.
- 2) Agregar un tercio (1/3) del vehículo en relación al volumen final a preparar, y triturar hasta que quede una suspensión uniforme.
- 3) Transferir la suspensión a una probeta.
- 4) Añadir otro tercio (1/3) del vehículo al mortero, enjuagar el mortero y transferir el contenido a la probeta. Repetir el enjuague con el resto del vehículo.
- 5) Llevar a volumen final con el vehículo.
- 6) Transferir el contenido de la probeta a un frasco de vidrio color caramelo y agitar bien para asegurar una distribución homogénea del principio activo.
- 7) Cabe señalar que el fosfato de oseltamivir se disuelve fácilmente en los vehículos y la suspensión se debe a la insolubilidad de algunos de los ingredientes inertes de las cápsulas.
- 8) Rotular el envase indicando: "Agitar suavemente antes de usarlo".

Estabilidad: 5 días a temperatura ambiente y 5 semanas en heladera

B) Oseltamivir suspensión 15 mg/mL

Oseltamivir cápsulas de 75 mg	20 cápsulas
Ora - Sweet [®] SF c.s.p.	100 mL

Modo de preparación:

- 1) Abrir con cuidado cada cápsula y transferir el contenido a un mortero. Triturar el sólido a polvo fino.
- 2) Agregar un tercio (1/3) del vehículo en relación al volumen final a preparar, y triturar hasta que quede una suspensión uniforme.
- 3) Transferir la suspensión a una probeta.
- 4) Añadir otro tercio (1/3) del vehículo al mortero, enjuagar el mortero y transferir el contenido a la probeta. Repetir el enjuague con el resto del vehículo.
- 5) Llevar a volumen final con el vehículo. Transferir el contenido de la probeta a un frasco de vidrio color caramelo y agitar bien para asegurar una distribución homogénea del principio activo.

6) Cabe señalar que el fosfato de oseltamivir se disuelve fácilmente en los vehículos y la suspensión que puede observarse se debe a la insolubilidad de algunos de los ingredientes inertes de las cápsulas.

7) Rotular el envase indicando: "Agitar suavemente antes de usarlo".

Estabilidad: 5 días a temperatura ambiente y 5 semanas en heladera.

Efectos adversos^{3-4,7}

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente en los adultos que participaron en los ensayos clínicos fueron vómitos, náuseas y dolor de cabeza. La mayoría de estas reacciones adversas se notificaron en una única ocasión bien el primer o segundo día de tratamiento y se resolvieron espontáneamente en 1-2 días. En niños, la reacción adversa notificada más frecuentemente fueron los vómitos.⁴

En la tabla 5 se describen los efectos adversos de oseltamivir, clasificados por sistema y entre paréntesis se menciona la frecuencia de aparición.

Tabla 5: Efectos adversos de oseltamivir

Efectos cardiovasculares
<ul style="list-style-type: none"> • Arritmia cardíaca (Frecuencia no conocida) • Angina inestable (<1%)
Efectos gastrointestinales
<ul style="list-style-type: none"> • Dolor abdominal (2% en adultos, 5% en niños) • Hemorragia gastrointestinal (Frecuencia no conocida) • Colitis hemorrágica (Frecuencia no conocida) • Diarrea (7% en adultos, 10% en niños) • Dispepsia (Frecuencia no conocida) • Náuseas/vómitos (10% en adultos, 15% en niños)
Efectos hepáticos
<ul style="list-style-type: none"> • Elevación de las enzimas hepáticas (Frecuencia no conocida) • Hepatitis (Frecuencia no conocida)
Efectos dermatológicas e hipersensibilidad
<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de Stevens Johnson (Frecuencia no conocida) • Necrólisis epidérmica tóxica (Frecuencia no conocida) • Eritema multiforme (Frecuencia no conocida) • Edema angioneurótico (Frecuencia no conocida) • Rash (<1%) • Dermatitis (<1%) • Eccema (<1%) • Urticaria (<1%) • Shock anafiláctico (Frecuencia no conocida)

Efectos oftálmicos
<ul style="list-style-type: none"> • Conjuntivitis (1% en niños) • Deterioro visual (Frecuencia no conocida)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático
<ul style="list-style-type: none"> • Linfadenopatía (1% en niños) • Anemia (<1%)
Efectos endócrinos
<ul style="list-style-type: none"> • Hiperglucemia (Frecuencia no conocida)
Efectos sobre el oído
<ul style="list-style-type: none"> • Otitis media (9% en niños) • Trastorno de la membrana timpánica (<2% en niños) • Trastorno del oído (<2% en niños)
Efectos sobre el Sistema respiratorio
<ul style="list-style-type: none"> • Tos (<5%) • Bronquitis (<2%) • Pneumonía (<1% en adultos y <2% en niños) • Asma (<3% en niños) • Epistaxis (<3% en niños) • Sinusitis (<2% en niños) • Rinorrea (<1%) • Absceso peritonsilar (<1%)
Efectos sobre el SNC (Sistema Nervioso Central)
<ul style="list-style-type: none"> • Mareo (<2%) • Insomnio (1%) • Convulsiones (<1%) • Vértigo (1%) • Dolor de cabeza (2% en el tratamiento y 18% en la profilaxis) • Fatiga (<8%)
Trastornos psiquiátricos
<ul style="list-style-type: none"> • Confusión (Frecuencia no conocida) • Delirio (Frecuencia no conocida) • Labilidad emocional (Frecuencia no conocida) • Psicosis (Frecuencia no conocida) • Alucinaciones (<1%) • Comportamiento anormal que conduce a lesión (Frecuencia no conocida)
Otros

- Fractura de húmero (<1%)
- Pirexia (<1%)

Bibliografía

1. Caffaratti, M.; Briñón, M. C. Oseltamivir y Zanamivir: Nuevos antivirales para el tratamiento de la gripe. Revista Tiempo Farmacéutico. Mayo 2004
2. Centers for Disease Control and Prevention. Emergency Use Authorization of Tamiflu (on-line) EEUU. Fecha de actualización: 30/04/09 Acceso: 03/07/09. Disponible en: <http://www.cdc.gov/h1n1flu/eua/tamiflu.htm>
3. Clinical Pharmacology [en línea] Gold Standard Multimedia. (Acceso restringido). Acceso: 01/07/09. Disponible en <http://www.clinicalpharmacology.com>
4. European Medicines Agency (EMA) Tamiflu. Ficha Técnica (on-line) Acceso: 01/07/09 Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/>
5. Alfabetanet (on-line) Argentina. Acceso: 6/07/09. Disponible en: www.alfabetanet.com
6. Ministerio de Salud, Presidencia de la Nación. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. ANMAT. [en línea]. Ciudad autónoma de Buenos Aires. Acceso: 8/07/09 Disponible en: <http://www.anmat.gov.ar>
7. American Society of Health-System Pharmacists. AHFS Drug Information. Medscape. (on-line) Acceso: 01/07/09. Disponible en: <http://www.medscape.com>
8. Centers for Disease Control and Prevention. Interim Guidance on Antiviral Recommendations for Patients with Novel Influenza A (H1N1) Virus Infection and Their Close Contacts (on-line) EEUU Acceso: 6/07/09. Disponible en: <http://www.cdc.gov/h1n1flu/recommendations.htm>
9. Asociación Argentina de Farmacéuticos de Hospital. Fórmulas Líquidas de oseltamivir (on-line) Argentina Acceso: 7/07/09. Disponible en: <http://www.aafhospitalaria.org.ar/influenza/oseltamivir.pdf>
10. Kairos (on-line) Acceso: 07/07/09. Disponible en: <http://www.kairosweb.com/medicamentos/ListPrecios.asp?prodCode=17483>